

Alicia  
González Mourelle

*Tesis doctoral*

Estudio de supervivencia  
y recidiva del carcinoma  
epidermoide oral y de orofaringe

Santiago de Compostela, 2019



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS  
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS  
DA USC (CIEDUS)

TESE DE DOUTORAMENTO

**ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA Y  
RECIDIVA DEL CARCINOMA  
EPIDERMÓIDE ORAL Y DE  
OROFARINGE**

Alicia González Mourelle

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL  
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN  
MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA  
2019





## **DECLARACIÓN DO AUTORA DA TESE**

### **Estudio de supervivencia y recidiva del carcinoma epidermoide oral y de orofaringe**

Dna. Alicia González Mourelle

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

*En A Coruña, 27 de Xullo de 2019*

Asdo. Alicia González Mourelle





## AUTORIZACIÓN DOS DIRECTORES / TITOR DA TESE

### Estudio de supervivencia y recidiva del carcinoma epidermoide oral y de orofaringe

D. José Luis López-Cedrún Cembranos (Director)  
D. Juan Seoane Lestón (Director)  
D. Juan Suárez Quintanilla (Titor)

INFORMAN:

*Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. **Alicia González Mourelle**, baixo a nosa dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

*En A Coruña, a 27 de Xullo de 2019*

Asdo. José L. López-Cerdun Cembranos

Asdo. Juan Seoane Lestón

Asdo. Juan Suárez Quintanilla



A meus país, irmáns, cuñados, sobriños e a  
meu padriño por seres o meu fogar. A Tony,  
porque ó teu lado a vida é máis divertida.







## AGRADECIMIENTOS

O Dr. López-Cedrún, co – director de tese e xefe de por permitirme formar parte do seu equipo e por animarme e empuxarme a embarcar neste longo e duro camiño que supón convertirse en Doutor en Medicina.

O Dr. Juan Seoane, co- director de tese, por toda a axuda prestada para este traballo e por ser un profesional tan preocupado polos seus doentes. Espero que este sexa o primeiro de máis proxectos xuntos.

O Dr. Juan Suárez Quintanilla, titor de tese, por axudarme con tódolos trámites e por estar sempre disposto a ampliar a miña formación.

A meus pais, porque sodes o mellor exemplo a seguir, por ser o meu fogar e porque facedes que os problemas sexan menos problema ó voso lado. A ti mamá, por enseñarme o camiño da loita. A ti papá por enseñarme o camiño da reflexión.

A meus irmáns, por protexerme tanto. Madri, gracias por todo o que me apoias, me axudas e me promocionas. Gracias por esa confianza cega. Tino, gracias en xeral, por resolver calquera cousa que che pida e por todo o que me axudaches en eses momentos tan duros da residencia.

A meus sobriños, porque fóchedes un sopro de aire fresco nas nosas vidas e non podo deixar de recordar a vosa infancia con moita nostalxia. Moitas gracias María e Diego por esas horas que me dedicáchedes para revisar centos de datos.

A meu padriño, por ser un desastre tan especial que é imposible non quererte. Gracias porque eres dos mellores recordos que teño da infancia.

A Maite e Pedro, por serdes uns irmáns máis.

A Tony, polo apoio incondicional e porque contigo a vida e moito máis fácil e divertida. Gracias por aparecer e permanecer na miña vida.

Gracias a aqueles que faltades e que tanto vos botamos de menos. A vosa esencia non desaparece a pesar do paso do tempo.

A María, corazón de león. Gracias por ser desas persoas que cambian o mundo. Por xente coma ti, hoxe en día non existe a esclavitude. E gracias por aparecer na miña vida. Teño unha deuda de vida contigo pola túa axuda infinita, pola confianza que me transmites, e por tantas cousas que tería que escribir outra tese para deixar constancia delas.

A Inés. Oxalá estiveras un minuto dentro de min para que souperas o que te admiro. Eres unha “Popper”. Gracias por todo o que me ensañas e me axudas. Gracias por aparecer cando máis o necesito. E gracias por esta tese, que é a continuación da túa, e na que tanto me axudaches.

A Fernanda, porque tamén te alegras cada vez que me ves e eu cada vez que te vexo. Gracias Fer, por estar ahí dende que nacín, por todo o que me ensinas, da vida e do traballo. Porque o servizo desde que ti non estás xa non é o mesmo. Din que ninguén é imprescindible, pero ti eres insustituíble.

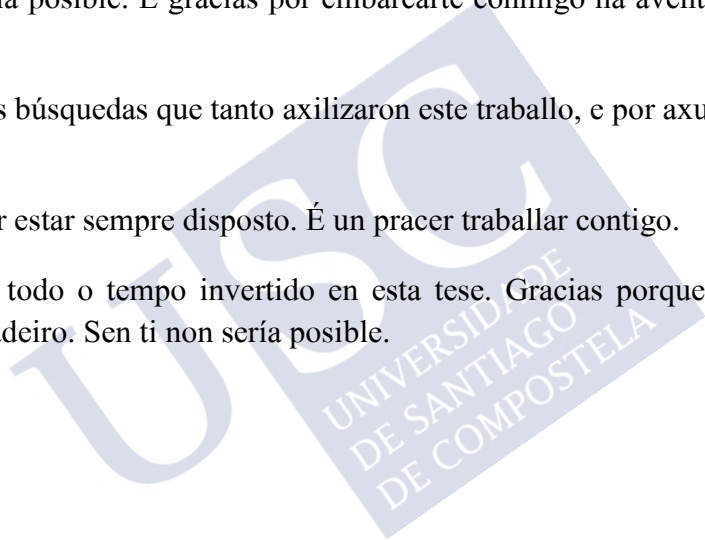
A Raquel e Teresa, por todo o empeño que facedes en que non se note o desastre que son. Son consciente do traballo que vos dou e estouvos moi agradecida. Facedes que as mañás sexan máis levadeiras.

A Sandra, por todas as horas que me adicaches desinteresadamente para que esta tese saíse adiante. Sen ti non sería posible. E gracias por embarcarte connigo na aventura da medicina oral.

A María, por todas esas búsquedas que tanto axilizaron este traballo, e por axudarnos a Sandra e a min.

A Roberto Álvarez, por estar sempre disposto. É un pracer traballar contigo.

A Vanesa Balboa por todo o tempo invertido en esta tese. Gracias porque fixeches que o camiño foses máis levadeiro. Sen ti non sería posible.



## RESUMEN

El carcinoma epidermoide oral es la décimoquinta o décimosexta enfermedad neoplásica en frecuencia en el mundo occidental, dependiendo de las series de casos publicadas. Su desarrollo depende de factores genéticos, de la capacidad de defensa del huésped y de factores ambientales, dentro de los que destacamos la exposición a carcinógenos como el tabaco o el alcohol. El objetivo de esta tesis fue analizar el riesgo de recidiva y la supervivencia de los pacientes tratados en el área sanitaria de Coruña entre 1995 y 2016. Analizamos los factores de riesgo y modificadores clásicos centrando especial atención en los márgenes quirúrgicos, intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento y edad.

La supervivencia global en nuestra muestra fue del 89,5% al año de seguimiento y del 57,5% a los 5 años. Fallecieron al año debido al carcinoma epidermoide oral y de orofaringe un 7,46% y a los 5 años un 27,55%

Recidivaron el 47,1%. Este hecho multiplicó el riesgo de fallecimiento por 2,19 en el estudio de supervivencia global y por 11,34 en el estudio de supervivencia específica, de forma significativa.

Del total de 622 pacientes, 27 (4%) tenían menos de 41 años. Este grupo de edad no presentó diferencias significativas en cuanto a sexo, factores de riesgo, localización, análisis histológico, evolución y estado final con respecto a los pacientes mayores. Solamente hubo una diferencia significativa: el tamaño tumoral, menor en lo más jóvenes (1,91 cm), frente a los mayores (2,57 cm).

Los intervalos temporales analizados fueron el tiempo que tardó el paciente en acudir al especialista, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al tratamiento, el tiempo de ingreso y el tiempo hasta la recidiva. Tras un análisis multivariante sólo encontramos datos significativos para la supervivencia global y específica con respecto al tiempo de tratamiento con un Hazard ratio de 0,96 y 0,99 respectivamente, combinado con edad, sexo y estadio histológico.

La existencia de afectación tumoral del margen de resección multiplica por 2,59 el riesgo de fallecimiento en el estudio de supervivencia global y por 1,61 en el estudio de supervivencia específica. En el análisis multivariante el tipo de tratamiento pierde significación.

El porcentaje de contracción del margen quirúrgico en nuestra submuestra fue del 50 % aproximadamente.

Palabras clave: carcinoma epidermoide oral y de orofaringe, márgenes quirúrgicos, hospitalización, pacientes jóvenes.



## SUMMARY

Oral epidermoid carcinoma is the 15th or 16th neoplastic disease in frequency in the western world, depending on the series of published cases. Its development depends on genetic factors, the host's defense capacity and environmental factors, among which we highlight the exposure to carcinogens such as tobacco or alcohol. The objective of this thesis was to analyze the risk of recurrence and survival of patients treated in the health area of Coruña between 1995 and 2016. We analyzed the risk factors and classic modifiers focusing special attention on surgical margins, time intervals until diagnosis, the treatment and age.

The overall survival in our sample was 89.5% at one year of follow-up and 57.5% at 5 years. 7.46% died a year later and 27.55% at 5 years due to oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma.

They relapsed 47.1%. This fact multiplied the risk of death by 2.19 in the overall survival study and by 11.34 in the specific survival study, significantly.

Of the total 622 patients, 27 (4%) were under 41 years old. This age group did not show significant differences in terms of sex, risk factors, location, histological analysis, evolution and final status with respect to older patients. There was only one significant difference: the tumor size, smaller in the youngest (1.91 cm), compared to the largest (2.57 cm).

The time intervals analyzed were the time it took for the patient to go to the specialist, the time elapsed from the diagnosis to the treatment, the time of admission and the time to recurrence. After a multivariate analysis, we only found significant data for overall and specific survival with respect to the treatment time with a Hazard ratio of 0.96 and 0.99 respectively, combined with age, sex and histological stage.

The existence of tumor involvement of the resection margin multiplies by 2.59 the risk of death in the overall survival study and by 1.61 in the specific survival study. In the multivariate analysis the type of treatment loses significance.

The percentage of surgical margin contraction in our subsample was approximately 50%.

**Keywords:** oral and oropharyngeal epidermoid carcinoma, surgical margins, hospitalization, young patients.



## RESUMO

O carcinoma epidermoide oral é a décimoquinta ou décimosexta enfermidade neoplásica en frecuencia no mundo occidental, dependendo das series de casos publicados. O seu desenvolvemento depende de factores xenéticos, capacidade de defensa do hóspede e factores ambientais, entre os que destacamos a exposición a axentes canceríxenos como o tabaco ou o alcohol. O obxectivo desta tese foi analizar o risco de recorrencia e supervivencia dos pacientes tratados na área sanitaria da Coruña entre 1995 e 2016. Analizamos os factores de risco e os modificadores clásicos centrando especial atención nas marxes cirúrxicas, intervalos de tempo ata o diagnóstico, o tratamento e idade.

A supervivencia global na nosa mostra foi do 89,5% nun ano de seguimento e do 57,5% aos 5 anos. O 7,46% faleceu un ano despois e un 27,55% aos 5 anos debido ao carcinoma de células escamosas orofarínxeo.

Recaeron un 47,1%. Este feito multiplicou significativamente o risco de morte en 2,19 no estudo de supervivencia global e en 11,34 no estudo de supervivencia específico.

Do total de 622 pacientes, 27 (4%) tiñan menos de 41 anos. Este grupo de idade non mostrou diferenzas significativas en termos de sexo, factores de risco, localización, análise histolóxico, evolución e estado final con respecto aos pacientes máis vellos. Só houbo unha diferenza significativa: o tamaño do tumor, menor nos máis novos (1,91 cm), en comparación cos maiores (2,57 cm).

Os intervalos de tempo analizados foron o tempo que tardou o paciente en ir ao especialista, o tempo transcorrido desde o diagnóstico ata o tratamento, o tempo de ingreso e o tempo de recorrencia. Despois dunha análise multivariante, atopamos só datos significativos para a supervivencia global e específica con respecto ao tempo de tratamento cunha relación de risco de 0,96 e 0,99 respectivamente, combinado coa idade, sexo e fase histolóxica.

A existencia de implicación tumoral na marxe de resección multiplícase en 2,59 o risco de morte no estudo de supervivencia global e en 1,61 no estudo de supervivencia específico. Na análise multivariante o tipo de tratamento perde importancia.

A porcentaxe de contracción da marxe cirúrxico na nosa submostra foi aproximadamente do 50%.

Palabras clave: carcinoma epidermoide oral e orofarínxeo, marxes cirúrxicas, hospitalización, pacientes novos.





## INDICE DE CONTENIDOS

<b>1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>35</b>
1.1 DEFINICIÓN.....	35
1.2 EPIDEMIOLOGÍA .....	35
1.2.1 Incidencia y mortalidad .....	35
1.2.2 Incidencia y mortalidad por sexos.....	37
1.2.3 Edad.....	37
1.2.4 Distribución geográfica .....	40
1.2.5 Distribución según el índice de desarrollo humano .....	41
1.2.6 Epidemiología en España .....	43
1.2.7 Tendencias en el tiempo.....	43
1.2.8 Localización .....	44
1.3 FACTORES ETIOLÓGICOS.....	46
1.3.1 Tabaco .....	46
1.3.2 Alcohol.....	49
1.3.3 Interacción entre el tabaco y el alcohol.....	50
1.3.4 Betel quid .....	50
1.3.5 Cannabis.....	50
1.3.6 Mate.....	51
1.3.7 Dieta .....	51
1.3.8 Virus del papiloma humano (VPH).....	51
1.3.9 Mutaciones genéticas .....	53
1.3.10 Índice de masa corporal .....	55
1.3.11 Nivel socioeconómico .....	55
1.3.12 Microbioma oral.....	55
1.3.13 Inmunodepresión.....	56
1.3.14 Irritación crónica .....	57
1.3.15 Radiación ultravioleta .....	57
1.3.16 Radiación ionizante.....	57
1.3.17 Intervalos temporales hasta el diagnóstico y tratamiento.....	58
1.4 CLÍNICA .....	62
1.4.1 Evolución .....	62
1.4.2 Lesiones orales potencialmente malignas .....	62
1.5 DIAGNÓSTICO .....	64
1.6 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS .....	66
1.7 ANÁLISIS HISTOLÓGICO .....	66
1.7.1 Espesor tumoral/profundidad de invasión (DOI) .....	67
1.7.2 Grado histológico .....	67
1.7.3 Márgenes quirúrgicos.....	67
1.7.4 Invasión perineural.....	68

1.7.5 Worst pattern of invasion (WPOI).....	68
1.7.6 Extensión extranodal (EEN).....	69
1.8 ESTADIAJE.....	69
1.8.1 Niveles cervicales.....	69
1.8.2 Estadios TMN de labio y cavidad oral.....	71
1.8.3 Estadios TNM orofaringe VPH + P16 +.....	72
1.8.4 Estadios TNM orofaringe P16 –.....	73
1.9 TRATAMIENTO.....	74
1.9.1 Tratamiento quirúrgico.....	74
1.9.2 Radioterapia.....	77
1.9.3 Quimioterapia.....	80
1.9.4 Ensayos clínicos.....	82
1.10 SEGUIMIENTO.....	82
1.11 PRONÓSTICO.....	83
<b>2 JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>87</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>91</b>
<b>4 MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>95</b>
4.1 ÁMBITO.....	95
4.2 PERÍODO.....	95
4.3 TIPO DE ESTUDIO.....	95
4.4 SELECCIÓN DE PACIENTES.....	95
4.4.1 Criterios de inclusión.....	95
4.4.2 Criterios de exclusión.....	96
4.5 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	96
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	96
4.7 DEFINICIÓN Y CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES.....	97
4.7.1 Variables demográficas.....	97
4.7.2 Intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento.....	97
4.7.3 Variables relacionadas con los factores etiológicos.....	97
4.7.4 Variables relacionadas con el tumor y con la clínica asociada:.....	98
4.7.5 Relacionados con el análisis anatomopatológico:.....	98
4.7.6 Relacionadas con el tratamiento de los márgenes.....	99
4.7.7 Seguimiento postoperatorio del tumor:.....	99
4.7.8 Estado final del paciente.....	100
4.7.9 Fecha de último contacto:.....	100
4.8 ANÁLISIS DE UNA SUBMUESTRA DE LA POBLACIÓN PRINCIPAL PARA ESTUDIO DE LA REDUCCIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS.....	100
4.9 MÉTODO BIBLIOGRÁFICO.....	102

4.10 ASPECTOS ÉTICO- LEGALES.....	102
4.11 CONFLICTOS DE INTERÉS .....	103
4.12 APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA .....	103
4.12.1 Efectos adversos.....	103
4.12.2 Compromiso del investigador principal .....	103
4.12.3 Compromiso de publicación .....	104
4.12.4 Limitaciones del estudio .....	104
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>107</b>
5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO .....	107
5.1.1 Del total de la muestra.....	107
5.1.2 Del subgrupo: grupos de edades .....	116
5.1.3 Análisis bivalente: asociación entre variables .....	129
5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	175
5.2.1 Supervivencia global.....	175
5.2.2 Supervivencia específica.....	184
5.3 CÁLCULO DE LA REDUCCIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS .....	192
<b>6 DISCUSIÓN .....</b>	<b>197</b>
6.1 SUPERVIVENCIA DEL CEOO .....	197
6.2 RECIDIVA .....	202
6.3 CEOO EN PACIENTES JÓVENES .....	204
6.3.1 VPH.....	207
6.3.2 Tabaco, alcohol y otras drogas.....	208
6.3.3 Factores genéticos .....	209
6.4 Inmunocompromiso .....	210
6.4.1 Irritación crónica .....	210
6.4.2 Nuevos tratamientos.....	211
6.5 INTERVALOS TEMPORALES HASTA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO .....	211
6.6 MÁRGENES QUIRÚRGICOS .....	214
6.6.1 Definición de margen quirúrgico .....	214
6.6.2 Influencia en la supervivencia y recidiva local .....	215
6.6.3 Displasia en el margen quirúrgico.....	217
6.6.4 Influencia de los tratamientos .....	218
6.6.5 Análisis intraoperatorio de los márgenes .....	219
6.6.6 Reducción de los márgenes quirúrgicos.....	220
<b>7 CONCLUSIONES .....</b>	<b>225</b>

<b>8 BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>229</b>
<b>9 ANEXOS.....</b>	<b>255</b>
9.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	255
9.2 HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.....	260
9.3 PERMISO PARA PUBLICACIÓN DE LAS IMÁGENES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LAS SALUD.....	261
9.4 PERMISO PARA PUBLICACIÓN DE LOS GRÁFICOS DEL “NATIONAL CANCER INSTITUTE” .....	263
9.5 APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA .....	265



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Comparación internacional de los rangos de nicotina, nitrato y N- nitrosaminas en el tabaco comercial.....	47
Tabla 2: Microorganismos y sus mecanismos de acción en el CECC. ....	56
Tabla 3: Comparación entre RM y TAC .....	65
Tabla 4: Estadios TNM de labio y cavidad oral.....	71
Tabla 5: Tamaño del tumor primario (T) en labio y cavidad oral.....	71
Tabla 6: Estadía cervical clínico en labio y cavidad oral .....	71
Tabla 7: Estadía cervical patológico en labio y cavidad oral .....	72
Tabla 8: Metástasis a distancia en labio y cavidad oral .....	72
Tabla 9: Estadios clínicos TNM orofaringe VPH + P16+ .....	72
Tabla 10: Estadios patológicos TNM orofaringe VPH+ P16+ .....	73
Tabla 11: Tamaño tumoral (T) en orofaringe VPH + P16+.....	73
Tabla 12: Estadía clínico cervical en orofaringe VPH + P16+ .....	73
Tabla 13: Estadía cervical patológico en orofaringe VPH + P16+ .....	73
Tabla 14: Metástasis a distancia en orofaringe VPH + P16+ .....	73
Tabla 15: Estadios TNM orofaringe P16-.....	73
Tabla 16: Tamaño tumoral orofaringe P16-.....	74
Tabla 17: Manejo cervical en función del estadía clínico cervical .....	76
Tabla 18: Unidades de bebida estándar.....	98
Tabla 19: Unidades de bebida según el tipo de bebida .....	98
Tabla 20: Edad media de la muestra .....	109
Tabla 21: Distribución de la muestra por grupos de edades .....	109
Tabla 22: Distribución de la muestra por sexos .....	109
Tabla 23: Distribución de la muestra por sexo y grupos de edades .....	110
Tabla 24: Intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento. ....	110
Tabla 25: Factores etiológicos .....	111
Tabla 26: Variables relacionadas con la cantidad de alcohol y tabaco consumidos y con el tiempo de exposición. ....	111
Tabla 27: Localización en cavidad oral vs orofaringe .....	112
Tabla 28: Localización del tumor .....	112

Tabla 29: Tamaño tumoral .....	112
Tabla 30: Síntoma predominante descrito por el paciente .....	112
Tabla 31: Características clínicas del tumor.....	113
Tabla 32: Variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico .....	114
Tabla 33: Variables cuantitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico.....	115
Tabla 34: Tratamiento de los márgenes quirúrgicos .....	115
Tabla 35: Variables relacionadas con el seguimiento postoperatorio del paciente .....	115
Tabla 36: Estado final del paciente .....	116
Tabla 37: Relación entre el sexo y los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	116
Tabla 38: Relación entre los intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento y los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	117
Tabla 39: Factores de riesgo según los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	117
Tabla 40: Localización por subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	118
Tabla 41: Tamaño tumoral según los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	118
Tabla 42: Variables cuantitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico según los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	119
Tabla 43: Variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico según los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	120
Tabla 44: Tratamiento de los márgenes según los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	121
Tabla 45: Tipo de tratamiento de los márgenes quirúrgicos según los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	121
Tabla 46: Variables relacionadas con el seguimiento del paciente según los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	122
Tabla 47: Variables relacionadas con el estado final del paciente según los subgrupos de edad $\leq 40$ y $>40$ .....	122
Tabla 48: Distribución por sexos según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años.....	123
Tabla 49: Intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años .....	123
Tabla 50: Factores de riesgo según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años .....	124
Tabla 51: Localización según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años.....	124
Tabla 52: Tamaño tumoral según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años.....	125
Tabla 53: Variables cuantitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años.....	125

Tabla 54: Variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años .....	127
Tabla 55: Tratamiento de los márgenes según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años .....	128
Tabla 56: Tipo de tratamiento de los márgenes según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años .....	128
Tabla 57: Variables relacionadas con el seguimiento del paciente según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años .....	128
Tabla 58: Variables relacionadas con el estado final del paciente según los subgrupos de edad $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años .....	129
Tabla 59: Factores etiológicos .....	129
Tabla 60: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el sexo .....	130
Tabla 61: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con los grupos de edad .....	130
Tabla 62: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con la localización .....	131
Tabla 63: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el tamaño tumoral .....	131
Tabla 64: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el análisis histológico (variables cuantitativas) .....	132
Tabla 65: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el análisis histológico (variables cualitativas) .....	133
Tabla 66: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con la evolución del paciente .....	134
Tabla 67: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el estado final del paciente .....	134
Tabla 68: Relación entre el alcohol y el sexo .....	135
Tabla 69: Relación entre alcohol y edad .....	135
Tabla 70: Relación entre el consumo de alcohol y el consumo de tabaco .....	135
Tabla 71: Relación entre el consumo de alcohol y la localización .....	136
Tabla 72: Relación entre alcohol y tamaño tumoral .....	136
Tabla 73: Relación entre el consumo de alcohol y el análisis histopatológico (variables cuantitativas) .....	137
Tabla 74: Relación entre el consumo de alcohol y el análisis histopatológico (variables cualitativas) .....	138
Tabla 75: Relación entre el consumo de alcohol y el seguimiento del paciente .....	139
Tabla 76: Variables relacionadas con el estado final del paciente .....	139
Tabla 77: Relación entre el consumo de tabaco y el sexo .....	140



Tabla 78: Relación entre el consumo de tabaco y la edad.....	140
Tabla 79: Relación entre el consumo de tabaco, el número de cigarrillos, el tiempo de exposición al tabaco y el alcohol.....	141
Tabla 80: Relación entre el consumo de tabaco y la localización.....	141
Tabla 81: Relación entre el consumo de alcohol y el tamaño tumoral.....	142
Tabla 82: Relación entre el consumo de tabaco y el análisis histopatológico (variables cuantitativas) .....	143
Tabla 83: Relación entre el consumo de tabaco y el análisis histopatológico (variables cualitativas) .....	143
Tabla 84: Relación entre el consumo de tabaco y el seguimiento del paciente. ....	144
Tabla 85: Relación entre el consumo de tabaco y el estado final del paciente.....	144
Tabla 86: Relación entre el sexo y la edad .....	145
Tabla 87: Relación entre el sexo y los hábitos tóxicos.....	145
Tabla 88: Relación entre sexo y localización .....	146
Tabla 89: Relación entre el sexo y el tamaño tumoral .....	146
Tabla 90: Relación entre el sexo y el análisis histopatológico (variables cuantitativas).....	147
Tabla 91: Relación entre el sexo y el análisis histopatológico (variables cualitativas).....	147
Tabla 92: Relación entre el sexo y el tratamiento de los márgenes.....	148
Tabla 93: Relación entre el sexo y la evolución del paciente.....	148
Tabla 94: Relación entre el sexo y el estado final del paciente.....	149
Tabla 95: Variables relacionadas con los intervalos temporales de diagnóstico, de tratamiento y de seguimiento .....	149
Tabla 96: Relación entre los tiempos hospitalarios y el sexo.....	150
Tabla 97: Relación entre los tiempos hospitalarios y la edad .....	150
Tabla 98: Relación entre los tiempos hospitalarios y los grupos de edad .....	150
Tabla 99: Relación entre los tiempos hospitalarios y los factores de riesgo. ....	151
Tabla 100: Relación entre los tiempos hospitalarios y la localización.....	152
Tabla 101: Relación entre los tiempos hospitalarios y el tamaño tumoral.....	152
Tabla 102: Relación entre los tiempos hospitalarios y el análisis histopatológico (variables cualitativas) .....	154
Tabla 103: Relación entre los tiempos hospitalarios y el análisis histopatológico (variables cuantitativas) .....	155
Tabla 104: Relación entre los tiempos hospitalarios y la evolución del paciente .....	155

Tabla 105: Relación entre los tiempos hospitalarios y el estado final del paciente.....	156
Tabla 106: Estado de los márgenes quirúrgicos .....	156
Tabla 107: Relación entre los márgenes quirúrgicos y el sexo.....	157
Tabla 108: Relación entre los márgenes quirúrgicos y la edad .....	157
Tabla 109: Relación entre los márgenes quirúrgicos y los factores de riesgo alcohol y tabaco .....	157
Tabla 110: Relación entre márgenes quirúrgicos y localización .....	158
Tabla 111: Relación entre márgenes quirúrgicos y tamaño tumoral .....	158
Tabla 112: Relación entre el estado de los márgenes y el análisis histopatológico (variables cuantitativas). .....	159
Tabla 113: Relación entre el estado de los márgenes y el análisis histopatológico (variables cualitativas). .....	160
Tabla 114: Relación entre el estado de los márgenes y su tratamiento .....	161
Tabla 115: Relación entre el estado de los márgenes y el tipo de tratamiento .....	161
Tabla 116: Relación entre los márgenes quirúrgicos y el seguimiento del paciente .....	161
Tabla 117: Variables relacionadas con el estado final del paciente.....	162
Tabla 118: Relación entre recidiva y sexo.....	162
Tabla 119: Relación entre recidiva y edad.....	162
Tabla 120: Relación entre recidiva y factores de riesgo .....	163
Tabla 121: Relación entre recidiva y localización.....	163
Tabla 122: Relación entre recidiva y tamaño tumoral .....	164
Tabla 123: Relación entre recidiva y análisis histopatológico (variables cuantitativas) .....	164
Tabla 124: Variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico .....	165
Tabla 125: Relación entre recidiva y el tratamiento de los márgenes .....	166
Tabla 126: Relación entre recidiva y el estado final del paciente.....	166
Tabla 127: Relación entre persistencia y sexo .....	166
Tabla 128: Relación entre persistencia y edad.....	167
Tabla 129: Relación entre persistencia y factores de riesgo .....	167
Tabla 130: Relación entre persistencia y localización.....	168
Tabla 131: Relación entre persistencia y tamaño tumoral .....	168
Tabla 132: Relación entre persistencia y análisis histopatológico (variables cuantitativas).....	168
Tabla 133: Relación entre persistencia y análisis histopatológico.....	169

Tabla 134: Relación entre persistencia y tratamiento de los márgenes.....	170
Tabla 135: Relación entre persistencia y estado final del paciente .....	170
Tabla 136: Relación entre segundo tumor primario y sexo.....	171
Tabla 137: Relación entre segundo tumor primario y edad .....	171
Tabla 138: Relación entre segundo tumor primario y factores de riesgo.....	171
Tabla 139: Relación entre segundo tumor primario y localización.....	172
Tabla 140: Relación entre segundo tumor primario y tamaño tumoral.....	172
Tabla 141: Relación entre segundo tumor primario y análisis histopatológico (variables cualitativas) .....	172
Tabla 142: Relación entre segundo tumor primario y análisis histopatológico (variables cualitativas) .....	173
Tabla 143: Relación entre segundo tumor primario y el tratamiento de los márgenes .....	174
Tabla 144: Relación entre segundo tumor primario y estado final del paciente .....	174
Tabla 145: Estado final del paciente .....	175
Tabla 146: Supervivencia global.....	175
Tabla 147: Media de supervivencia global.....	176
Tabla 148: Análisis de supervivencia global según variables demográficas edad y sexo .....	177
Tabla 149: Supervivencia global en función de los tiempos hospitalarios .....	177
Tabla 150: Modelo multivariante del tiempo de ingreso: combinación con el tipo de técnica quirúrgica .....	178
Tabla 151: Modelo multivariante del tiempo del especialista: combinación con el sexo, edad y estadio histológico .....	178
Tabla 152: Supervivencia global según los factores de riesgo.....	178
Tabla 153: Supervivencia global en función de la clínica del tumor .....	179
Tabla 154: Supervivencia global tomando como referencia la lengua y el labio.....	179
Tabla 155: Supervivencia global según el tipo de cirugía.....	180
Tabla 156: Supervivencia global en función de los resultados anatomopatológicos .....	181
Tabla 157: Supervivencia global en función del tratamiento de los márgenes .....	182
Tabla 158: Supervivencia global en función del tratamiento que recibe cada tipo de margen.....	182
Tabla 159: Modelo multivariante del tratamiento de los márgenes: combinación del tipo de margen con el tipo de tratamiento .....	183
Tabla 160: Modelo multivariante del tratamiento de los márgenes: combinación del tipo de margen con el tipo de tratamiento y el tamaño tumoral (T).....	183

Tabla 161: Supervivencia en función de las variables de seguimiento .....	183
Tabla 162: Análisis multivariante para la supervivencia global .....	184
Tabla 163: Supervivencia específica .....	184
Tabla 164: Supervivencia específica según variables demográficas .....	186
Tabla 165: Supervivencia específica en función de los tiempos hospitalarios .....	186
Tabla 166: Modelo multivariante del tiempo de ingreso: combinación con el tipo de técnica quirúrgica.....	187
Tabla 167: Modelo multivariante del tiempo del especialista: combinación con el sexo, edad y estadio histológico.....	187
Tabla 168: Modelo multivariante del tiempo de tratamiento: combinación con el sexo, edad y estadio histológico.....	187
Tabla 169: Supervivencia específica en función de los factores de riesgo.....	187
Tabla 170: Supervivencia específica en función de la clínica del tumor.....	188
Tabla 171: Supervivencia específica en función del análisis anatomopatológico .....	190
Tabla 172: Supervivencia específica en función del tratamiento de los márgenes.....	191
Tabla 173: Modelo multivariante del tratamiento de los márgenes: combinación del tipo de margen con el tipo de tratamiento y el tamaño tumoral (T) .....	191
Tabla 174: Supervivencia específica en función de la evolución del tumor.....	192
Tabla 175: Análisis multivariante de la supervivencia específica .....	192
Tabla 176: Localización de las muestras .....	193
Tabla 177: Porcentaje de reducción .....	193
Tabla 178: Reducción del margen tras ser tratado con formol .....	193
Tabla 179: Efecto de la fijación con formol en reduccón de márgenes.....	194
Tabla 180: Tabla comparativa de las series de casos de la revisión de Alicandri-Ciufelli y cols.....	215



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Incidencia y prevalencia del CEO y CEOF en los últimos cinco años. ....	36
Figura 2: Mortalidad por CEO y CEOF en 2018. ....	36
Figura 3: Incidencia y mortalidad por CECC en menores de 40 años. ....	38
Figura 4: Incidencia y mortalidad del CECC en mayores de 39 años. ....	38
Figura 5: Incidencia por áreas geográficas y por sexos de CECC en menores de 40 años. ....	39
Figura 6: Evolución en el tiempo en el CECC en menores de 40 años en USA. ....	39
Figura 7: Incidencia por países del CEOO en 2018. ....	40
Figura 8: Distribución de la incidencia de CEOO por continentes en 2018. ....	41
Figura 9: Incidencia y mortalidad según el IDH en 2018. ....	42
Figura 10: Incidencia y mortalidad por CEOO en los países europeos en 2018. ....	42
Figura 11: Distribución de incidencia y mortalidad en España por sexos en 2018. ....	43
Figura 12: Incidencia y mortalidad según datos SEER entre 1992 y 2016. ....	44
Figura 13: Anatomía de la cavidad oral. ....	45
Figura 14: Prevalencia de fumadores mayores de 15 años en 2016. ....	48
Figura 15: Agentes infecciosos casuantes de neoplasias en 2012. ....	52
Figura 16: Proporción de neoplasias atribuibles a infecciones en 2012 por continentes. ....	52
Figura 17: Secuencia de carcinogénesis en el CECC propuesta por Califano. ....	54
Figura 18: Papel de la periodontitis crónica en el desarrollo de CECC. ....	56
Figura 19: Vía NAEDI para el estudio del retraso diagnóstico. ....	58
Figura 20: Modelo teórico para el estudio del retraso diagnóstico propuesto por Olesen et. al. ....	59
Figura 21: Modelo teórico para el estudio del retraso diagnóstico de Walter et. al. ....	60
Figura 22: Niveles cervicales. ....	70
Figura 23: Definición de los márgenes y del tumor intraoperatoriamente y tras la exéresis quirúrgica. ....	101
Figura 24: Edad de diagnóstico. ....	108
Figura 25: Distribución de la muestra por grupos de edad. ....	108
Figura 26: Distribución de la muestra por sexos. ....	109

Figura 27: Supervivencia global .....	176
Figura 28: Supervivencia específica .....	185
Figura 29: Supervivencia específica, gráfica convergente .....	185
Figura 30: Incidencia y mortalidad según datos SEER entre 1992 y 2016. ....	197



## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

5FU:	5 fluoracilo
AC:	Antes de Cristo
ADN:	Acidodesoxirribonucleico
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ARN:	Ácido ribonucleico.
ASCO:	American Society of Clinical Oncology
BQ:	Betel quid
CECC:	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
CEO:	Carcinoma epidermoide oral
CEOF:	Carcinoma epidermoide de orofaringe
CEOO:	Carcinoma epidermoide oral y de orofaringe
CVID:	Inmunodeficiencia común variable
DC:	Después de Cristo
DE:	Desviación estándar
DOI:	Depth Of Invasión. Profundidad de invasión.
EEN:	Extensión extranodal
EGFR:	Endotelial growth factor
ENCR:	European Network of Cancer Registries
EOI:	European Oncology Institute
ESPAD:	European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs
FS:	Fibrosis submucosa
HR:	Hazar Radio
IDH:	Índice de Desarrollo Humano
IGART:	Radioterapia adaptativa guiada por imagen.
IGRT:	Image Guided Radioteraphy.
IMC:	índice de Masa Corporal
IMRT:	Radioterapia de Intensidad Modulada
INHANCE:	International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium.
LO:	Leucoplasia oral
LPO:	Liquen plano oral
MAP:	Médico de Atención Primaria
NAEDI:	Concienciación Nacional e Iniciativa de Diagnóstico Temprano.
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
ND:	No detectado.
NDMA:	N-nitrosodimetilamina
NEMA:	N-nitrosoetilmetilamina
NMBA:	ácido 4- N – nitroso-metilamino butírico
NMPA:	ácido 3-N- nitroso- N-metilamino- propiónico



NNK:	4- metilnitrosamino-1-3-piridil-1 butanone
NNN:	N-nitrosornicotine
NR:	No registrado.
NSAR:	N-nitrososaracose
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAAF:	Punción Aspiración con Aguja Fina.
PDI:	Profundidad de Invasión
PET:	Tomografía de Emisión de Positrones.
PNUD:	Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo
RM:	Resonancia Magnética
RT:	Radioterapia
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results programe.
SNP:	Single Nucleotide Polymorphisms
TAC:	tomografía axial computarizada
UICC:	Unión Internacional contra el Cáncer
VIH:	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VPH:	Virus del Papiloma Humano
VYI:	Vena Yugular Interna.



## **1. INTRODUCCIÓN**





## 1 INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide oral es la quinta o sexta enfermedad neoplásica en frecuencia en el mundo occidental, dependiendo de las series de casos publicadas. Su desarrollo depende de factores genéticos, de la capacidad de defensa del huésped y de factores ambientales, dentro de los que destacamos la exposición a carcinógenos como el tabaco o el alcohol. El objetivo de esta tesis es analizar el riesgo de recidiva y la supervivencia de los pacientes tratados en el área sanitaria de Coruña entre 1995 y 2016. Analizaremos los factores de riesgo y modificadores clásicos centrando especial atención en los márgenes quirúrgicos, intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento, y edad.

Los intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento son un factor pronóstico en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello poco estudiados. En nuestra muestra influyen en la supervivencia el tiempo que tarda paciente en ser valorado por un especialista de cabeza y cuello, el tiempo de ingreso y el tiempo que tarda en tratarse desde que es diagnosticado.

Las características epidemiológicas son diferentes para los distintos grupos de edad. Tras analizar nuestra muestra por subgrupos de edades no encontramos diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre los pacientes menores de 40 años y los mayores. Tampoco existen diferencias si dividimos la muestra en los siguientes subgrupos: menores de 40, entre 40 y 60 y mayores de 60 en cuanto a supervivencia ni en los factores de riesgo asociados.

Con respecto a los márgenes quirúrgicos observamos un peor pronóstico cuando están próximos y afectos. La ampliación quirúrgica y la radioterapia aumentan la supervivencia, pero aún así es menor si se compara con la de pacientes en los que se realiza una resección con márgenes libres.

### 1.1 DEFINICIÓN

El carcinoma epidermoide o carcinoma de células escamosas es una neoplasia maligna derivada del epitelio escamoso estratificado que tiene capacidad de crecimiento destructivo local y metástasis a distancia (1).

### 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

#### 1.2.1 Incidencia y mortalidad

El carcinoma epidermoide oral (CEO) es la décimo cuarta neoplasia en frecuencia en el mundo y el carcinoma epidermoide de orofaringe (CEOF) la vigésimo cuarta según los datos de GLOBOCAN 2018. La incidencia anual del CEO ocupa el décimo quinto puesto con 354.864 casos-año (4 de cada 100.000 habitantes-año), y del CEOF el vigésimo tercero con 92.887 casos-año (1,1 de cada 100.000 habitantes-año). (Figura 1).

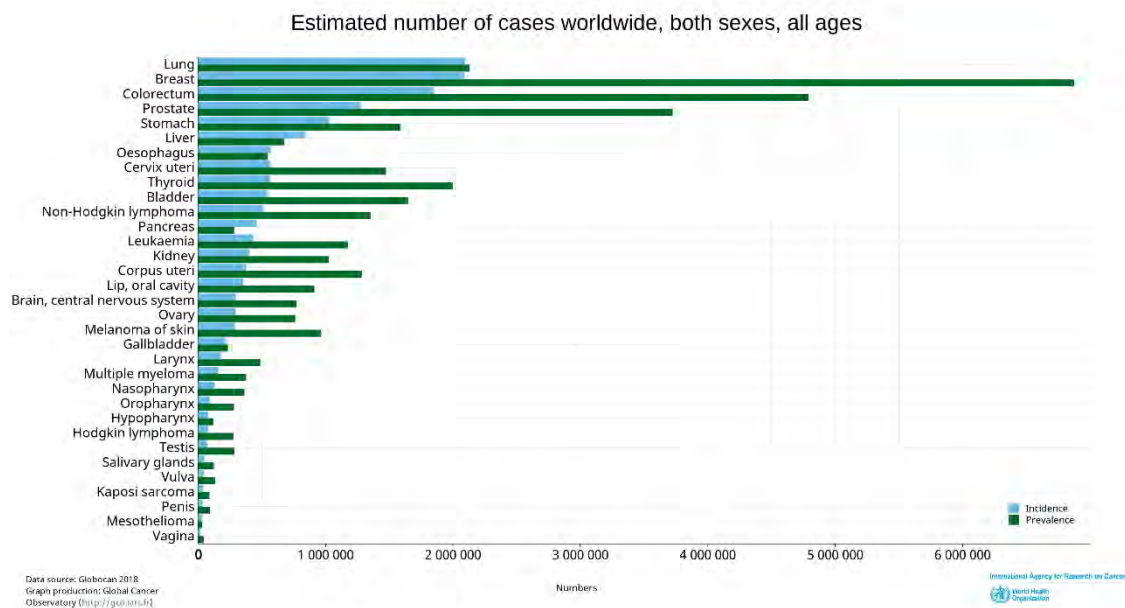


Figura 1: Incidencia y prevalencia del CEO y CEOF en los últimos cinco años. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

Han fallecido por CEO 177.384 personas en el año 2018 (2 de cada 100.000 habitantes-año) y 51.005 por CEOF (0,57 de cada 100.000 habitantes-año). (Figura 2).

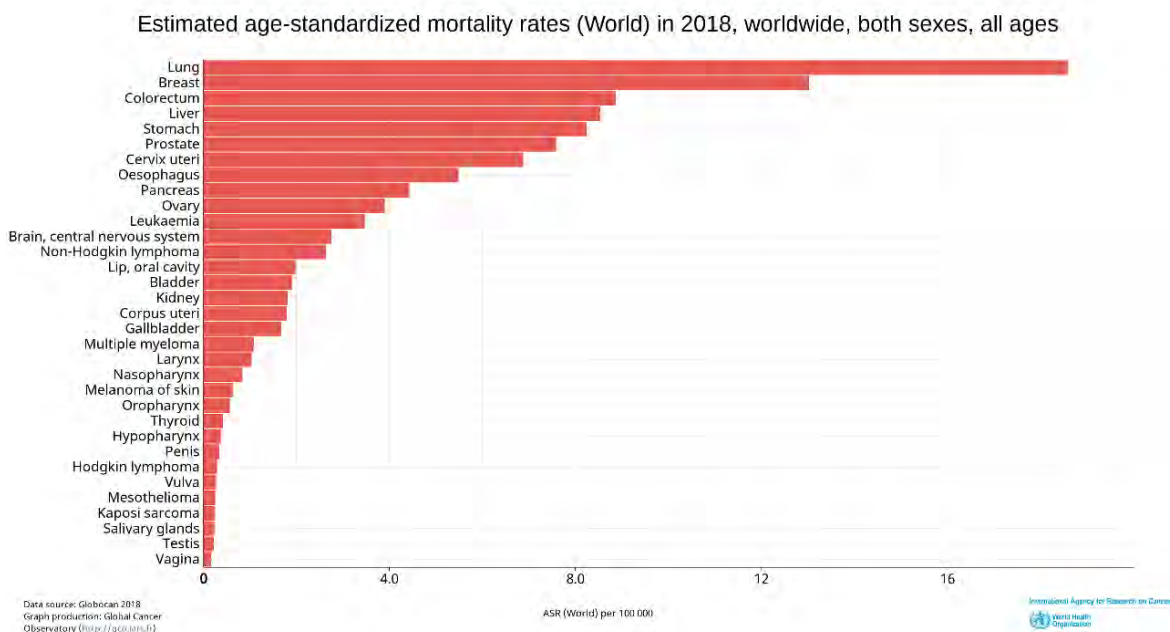


Figura 2: Mortalidad por CEO y CEOF en 2018. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

### 1.2.2 Incidencia y mortalidad por sexos

Históricamente el CECC es entre 3 y 5 veces más frecuente en hombres que en mujeres (2). En el sexo masculino, en el año 2018, hubo una incidencia de 246.420 casos de CEO-año (5,8 de cada 100.000 habitantes-año) y 74.372 casos de CEOF-año (1,8 de cada 100.000 habitantes-año), con un número total de casos en los últimos cinco años de 628.799 de CEO y de 219.128 de CEOF. En el sexo femenino tanto el número de casos como la incidencia fueron menores: 108.444 casos de CEO-año (2,3 de cada 100.000 habitantes-año) y 18.415 casos de CEOF-año (0,4 de cada 100.000 habitantes-año), que en total harían 284.715 casos de CEO y 61.380 casos CEOF. En los últimos cinco años, la incidencia de CEO fue 2,27 veces mayor en hombres que en mujeres y la de CEOF 4,03 veces más (3). En varones la mortalidad fue de 2,8 de cada 100.000 habitantes-año, mientras que en mujeres fue menos de la mitad (1,2 de cada 100.000 habitantes-año). En cuanto al CEOF los datos siguen la misma línea: una mortalidad de 0,99 en varones frente a un 0,19 en mujeres, más de cinco veces menos (3).

### 1.2.3 Edad

Entre el 50-70% de casos de carcinoma epidermoide oral ocurren en varones entre 60 y 70 años asociados al consumo de alcohol y tabaco (4-7).

Durante las últimas décadas se ha visto incrementado el número de cánceres jóvenes en diferentes países. Aproximadamente contribuyen al 5% de la población total con CECC (6). No se conoce su incidencia exacta porque la mayor parte de estudios no realiza una estratificación por edad. Según diferentes trabajos se estima que el 6,7% de los pacientes con CECC son menores de 45 años y entre el 0,4 y el 3,6 % menores de 40 (8-11). Si exploramos los datos obtenidos en GLOBOCAN con respecto al CEOO (3) podemos observar que la distribución geográfica es diferente. La mayor incidencia tanto en mayores de 40 años como en menores se da en Oceanía con 0,89 casos y 28,9 casos por cada 100.000 habitantes-año respectivamente. El segundo puesto en incidencia lo ocupa en el caso de los menores de 40 años, el continente asiático, con una incidencia de 0,86 por cada 100.000 habitantes-año. En el caso de los mayores de 40 el continente asiático se encuentra en el cuarto puesto; ocupa la segunda posición Europa con 19,9 casos por cada 100.000 habitantes – año. Los mayores índices de mortalidad, tanto en mayores como en menores de 40 años, se recogen en Asia. En los menores de 40 años la mortalidad es de 0,45 por cada 100.000 habitantes – año, muy superior al siguiente continente que la sigue en frecuencia, África con 0,11 fallecidos por cada 100.000 habitantes -año. (Figura 3 y 4).

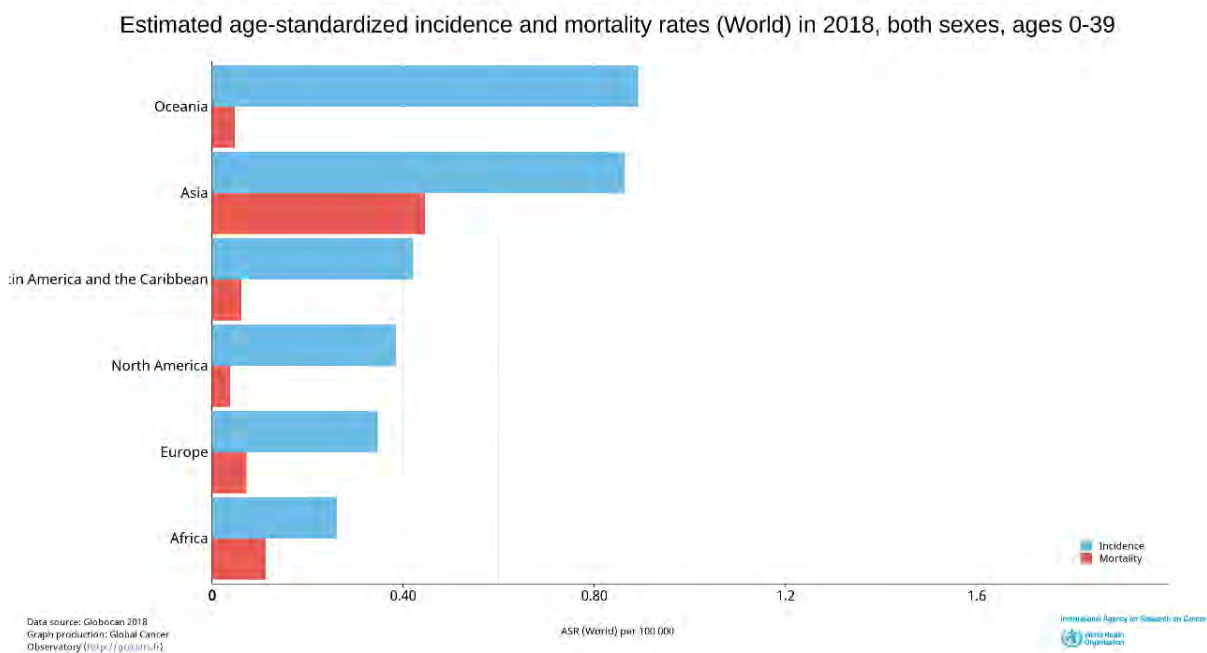


Figura 3: Incidencia y mortalidad por CECC en menores de 40 años. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

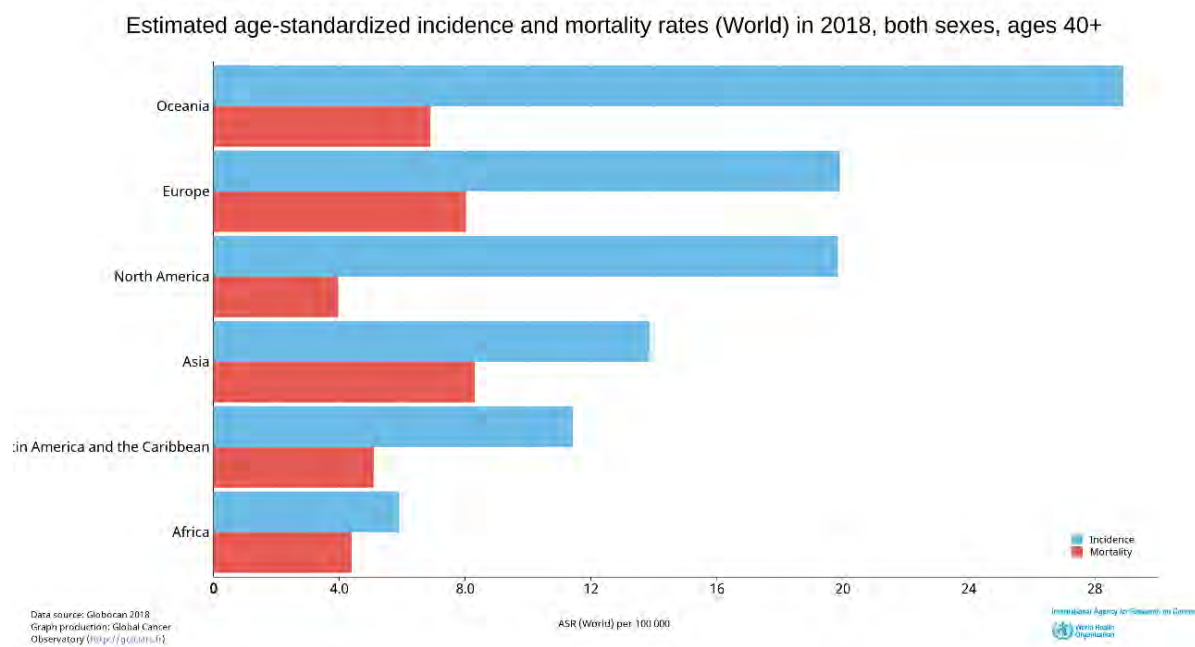
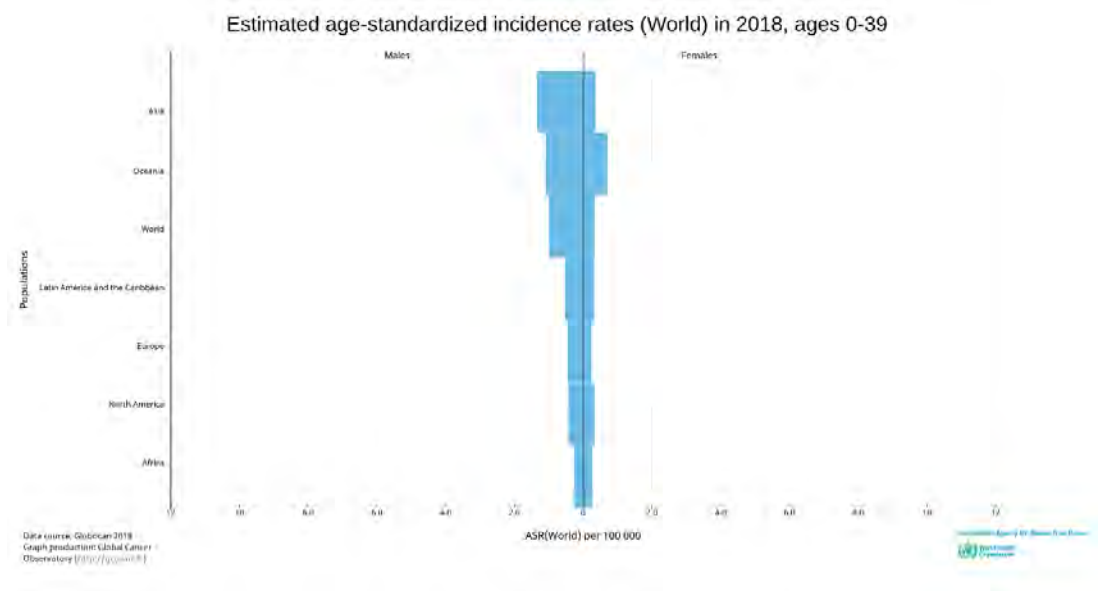


Figura 4: Incidencia y mortalidad del CECC en mayores de 39 años. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

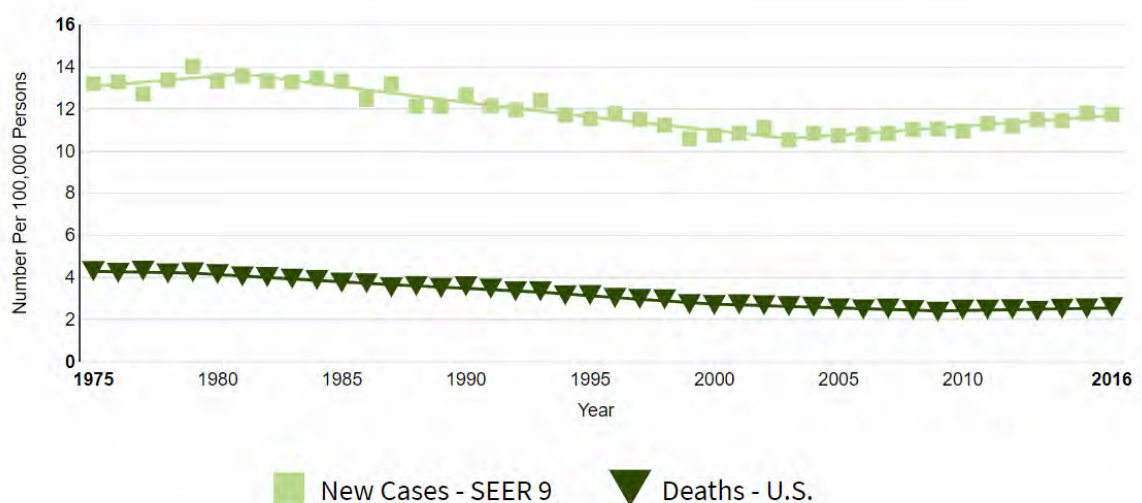


En algunos de los estudios la razón mujer/hombre es mayor. Si analizamos los datos recogidos en GLOBOCAN 2018 (3) podemos ver que la incidencia en varones es el triple que en mujeres (0,99 vs 0,33). La mortalidad es congruentemente superior (80,46 vs 0,15 por cada 100.000 habitantes-año). (Figura 5).



**Figura 5: Incidencia por áreas geográficas y por sexos de CECC en menores de 40 años.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

Si hacemos un análisis a lo largo del tiempo, en USA según datos obtenidos de la SEER se objetiva un ligero aumento en la incidencia, debida en gran parte a un aumento de la misma en el sexo femenino.(Figura 6).



**Figura 6: Evolución en el tiempo en el CECC en menores de 40 años en USA.** SEER Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>



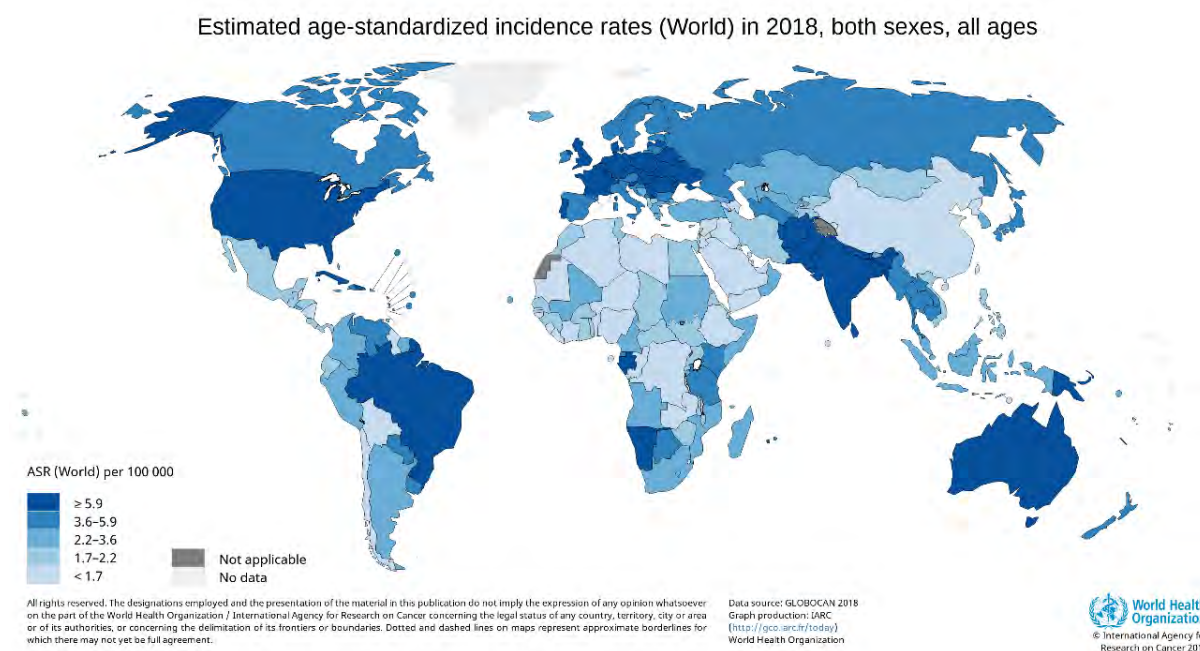
Estos pacientes a diferencia de los de mayor edad suelen ser no fumadores y no bebedores, lo que sugiere una patogénesis diferente. Además, el tiempo de exposición a estos tóxicos no ha sido suficientemente largo para ejercer su efecto (6). Los principales factores de riesgo en esta población son los hereditarios (predisposición genética, anemia de Fanconi, síndrome de Blook) y el VPH, responsable de parte del aumento de la incidencia y cuya principal zona de afectación es la orofaringe (12-13).

La localización más frecuente en este subgrupo es la lengua (4, 5, 14-18).

No hay concordancia entre los diferentes estudios en cuanto a su supervivencia con respecto a pacientes de mayor edad (14,15). Algunas series de pacientes menores de 40 años muestran supervivencias globales semejantes a pacientes de otras edades, rondando el 40%. La mayor mortalidad recae en pacientes mayores de 70 (19).

### 1.2.4 Distribución geográfica

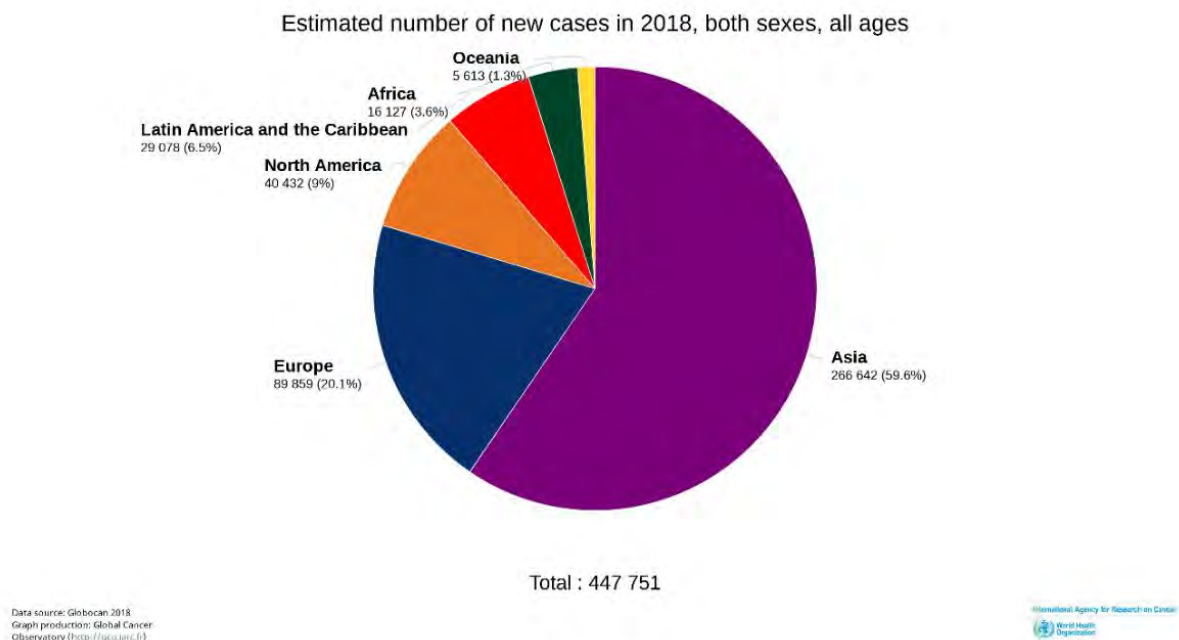
La mayor incidencia de carcinoma epidermoide oral y de orofaringe (CEO) se da en Papúa Nueva Guinea (22,5 por cada 100.000 habitantes-año), 1,72 veces más que el siguiente país que la sigue en frecuencia, Pakistán (13,1 de cada 100.000 habitantes-año), debido al uso de betel quid (BQ), un preparado estimulante de hoja de betel combinado con nuez de areca y/o tabaco curado que analizaremos en más detalle en los siguientes apartados (3). (Figura 7)



**Figura 7: Incidencia por países del CEOO en 2018.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

Si hacemos una distribución por continentes del CEOO, más de la mitad de nuevos casos en 2018 se desarrollan en Asia (59,6 %), seguido de Europa (20,1%). Esto es debido al uso extendido de betel quid además de tabaco (4, 20, 21). El continente con menor prevalencia en el último año es Oceanía con un 1,3 % de casos. En Asia las mayores incidencias se dan en el sur

y en el este (41%), en América en el Norte (9%) y en Europa en el centro y en el este (3). (Figura 8).

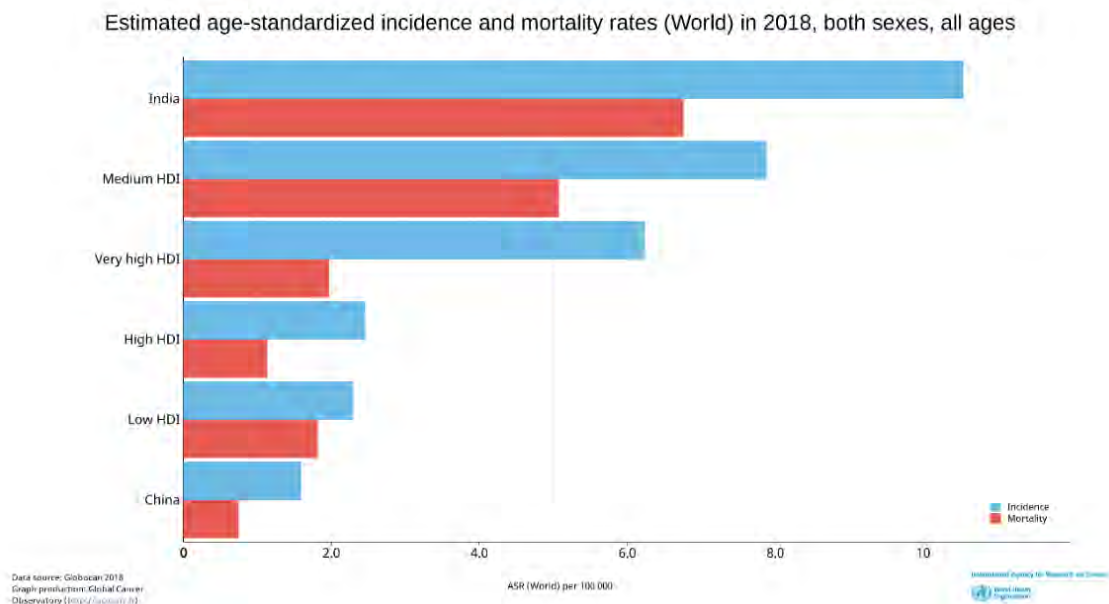


**Figura 8: Distribución de la incidencia de CEOO por continentes en 2018.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

### 1.2.5 Distribución según el índice de desarrollo humano

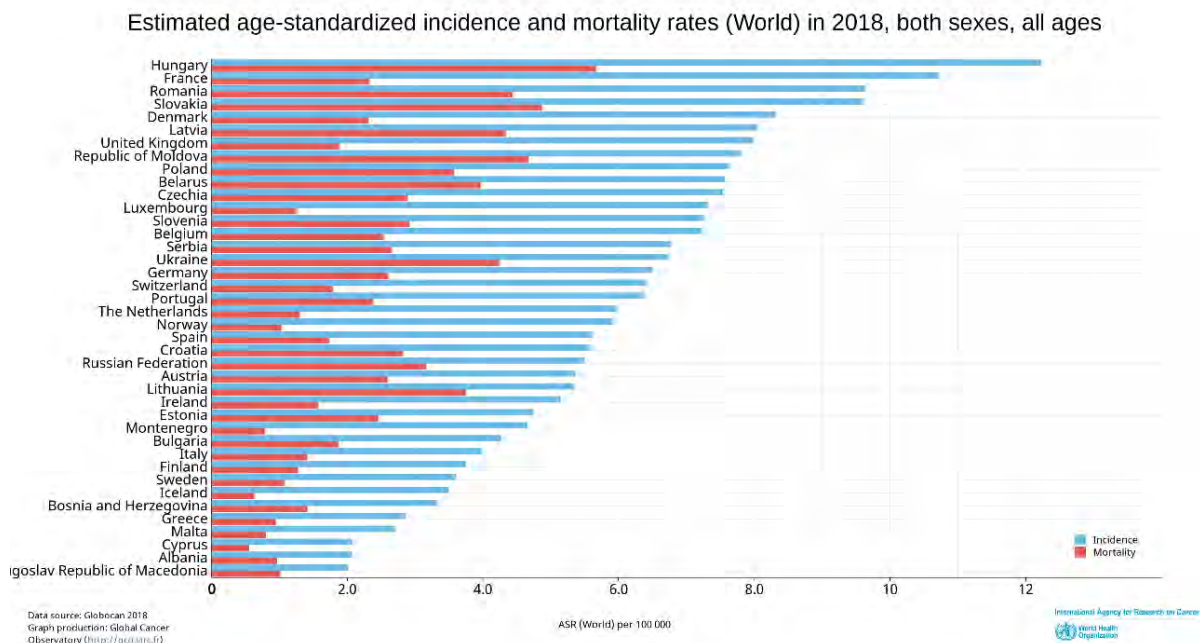
El índice de desarrollo humano (IDH) es un indicador por países elaborado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Resume los logros medios obtenidos en las dimensiones fundamentales del desarrollo humano: tener una vida larga y saludable, adquirir conocimientos y disfrutar de un nivel de vida digno. El IDH es la media aritmética de los índices normalizados de cada una de las tres dimensiones.

El CEOO se distribuye de forma diferente según el IDH. Paradójicamente los países de muy alto nivel de desarrollo tienen mayor incidencia (6,2) que los países de desarrollo bajo (2,3) y medio (2,5) (3). (Figura 9).



**Figura 9: Incidencia y mortalidad según el IDH en 2018.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

Entre los países europeos, las mayores incidencias de CEOO se dan en Hungría (12,2) y Francia (10,7) y las menores, en los países que formaban la antigua república de Yugoslavia (2) y Albania (2,1). España ocupa el vigésimo segundo puesto en cuanto a incidencia (5,6) y el vigésimo quinto en cuanto a mortalidad (1,7) (3). (Figura 10).

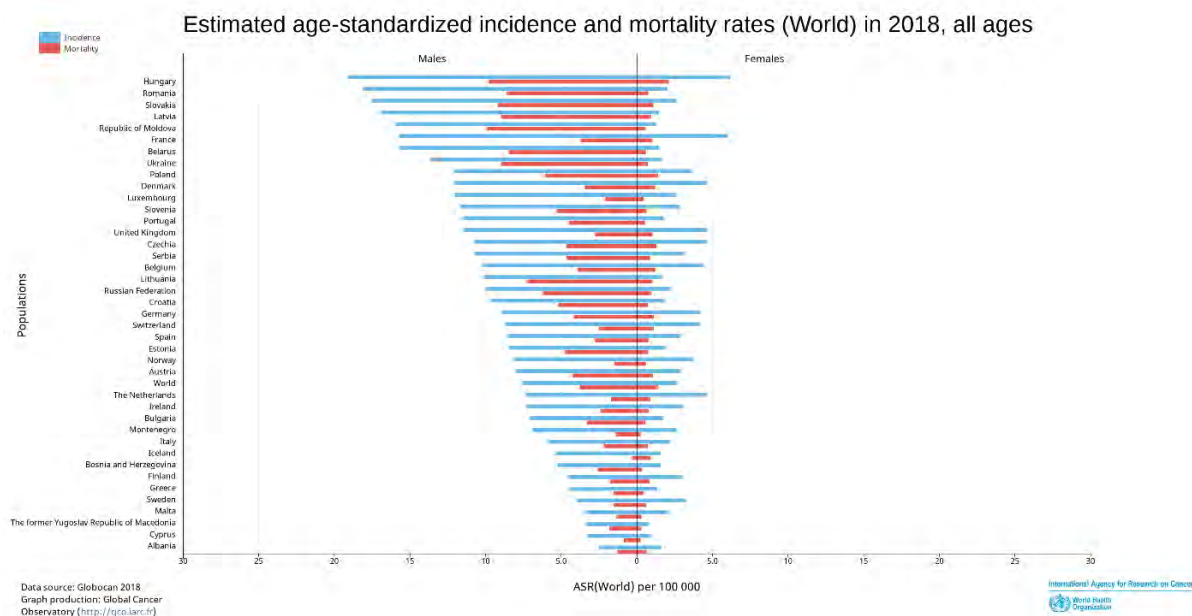


**Figura 10: Incidencia y mortalidad por CEOO en los países europeos en 2018.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

### 1.2.6 Epidemiología en España

En España en 2018 se desarrollaron 5691 nuevos casos de CEOO (5,6 por cada 100.000 habitantes - año) y murieron 1812 personas (1,7 por cada 100.000 habitantes - año). En los últimos 5 años ha habido 18486 casos de CEOO.

La incidencia de CEOO en varones españoles es de 8,5 por cada 100.000 habitantes - año, con una mortalidad de 2,8. Las mujeres presentan cifras mucho más bajas: una incidencia de 2,9 y una mortalidad de 0,78 (3). (Figura 11).

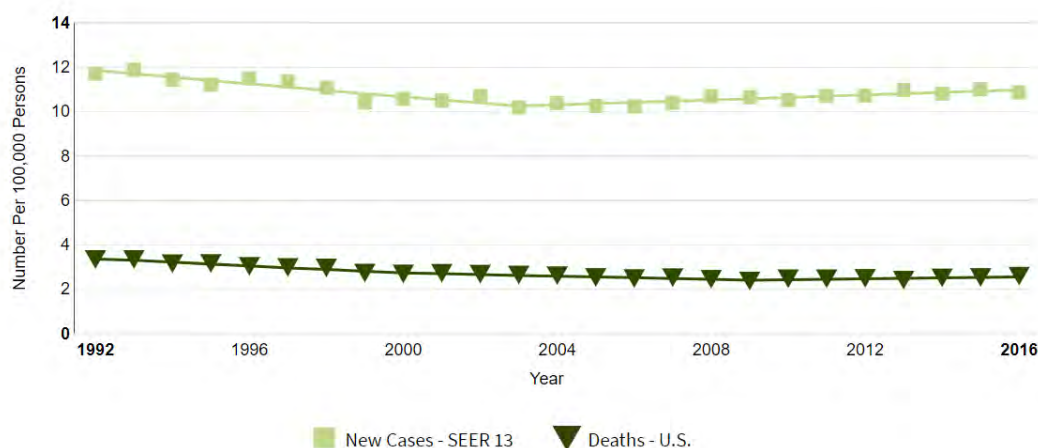


**Figura 11: Distribución de incidencia y mortalidad en España por sexos en 2018** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

### 1.2.7 Tendencias en el tiempo

En la población estadounidense existe una tendencia a la disminución de la incidencia de CECC. Según datos de la SEER la incidencia ha disminuido de 14,6 por cada 100.000 habitantes a 13,3 y posteriormente a 11,2 en los intervalos de años 1976-1983, 1984-1991 y 1992-1999 respectivamente. Se observó además, una disminución del índice sexo masculino/sexo femenino entre los períodos 1976-1983 y 1984-1991, pasando de 3,1 a 2,8, debido a una ligera disminución en la incidencia en hombres y un ligero aumento en mujeres (22). Según esta misma fuente de datos la mortalidad está disminuyendo desde 1992 a 2015, aunque haya un ligero aumento de incidencia a partir de 2006, quizás debido al aumento de CEOO por VPH, que tiene mejor pronóstico (23). (Figura 12).





**Figura 12: Incidencia y mortalidad según datos SEER entre 1992 y 2016.** SEER Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>

### 1.2.8 Localización

El CEOO se puede localizar en distintas zonas dentro de la cavidad oral, que describiremos a continuación:

1. Labio: mucosa de labio superior e inferior
2. Cavidad oral:
  - 2.1. Mucosa bucal:
    - 2.1.1. Mucosa yugal
    - 2.1.2. Áreas retromolares
    - 2.1.3. Surco alvéolo - bucal, superior e inferior (vestíbulo de la boca)
  - 2.2. Alvéolos superiores y encía
  - 2.3. Alvéolos inferiores y encía
  - 2.4. Paladar duro
  - 2.5. Lengua:
    - 2.5.1. Superficie dorsal y bordes laterales de los dos tercios anteriores
    - 2.5.2. Superficie inferior (ventral)
  - 2.6. Suelo de boca (24-26).
3. Orofaringe

**MUCOSA LABIAL:** empieza en la unión del borde del bermellón con la piel e incluye sólo la superficie del bermellón o la porción del labio que entra en contacto con el labio opuesto. El límite entre ambos labios es la comisura labial. Los tumores de la parte seca del bermellón se incluyen dentro de los de piel (25).

**MUCOSA BUCAL:** es la mucosa de la parte interior de las mejillas y de los labios desde la línea de contacto con el labio opuesto hasta la mucosa adherida y el rafe pterigomandibular(25).

**CRESTA ALVEOLAR INFERIOR:** mucosa que cubre los procesos alveolares de la mandíbula, que se extiende desde la línea donde la mucosa se adhiere al surco dento - alveolar hasta la línea de mucosa libre del suelo de la boca. Posteriormente se extiende hacia la rama ascendente de la mandíbula(25).

**CRESTA ALVEOLAR SUPERIOR:** mucosa que cubre el proceso alveolar del maxilar, que se extiende desde la mucosa adherida al surco dento -alveolar hasta la unión con el paladar duro. El límite posterior es el arco pterigopalatino(25).

**TRÍGONO RETROMOLAR:** mucosa adherida a la rama ascendente de la mandíbula desde el último molar. El límite superior es la tuberosidad maxilar(25).

**SUELO DE LA BOCA:** espacio semilunar sobre los músculos milohioideo e hipogloso. Se extiende desde la superficie interior del proceso alveolar inferior hasta la cara ventral de la lengua. El límite posterior es la base del pilar amigdalino anterior(25).

**PALADAR DURO:** área semilunar entre las dos crestas alveolares superiores y la membrana mucosa que cubre el proceso palatino del hueso maxilar. Se extiende desde la superficie interna de la cresta alveolar superior al eje posterior del hueso palatino(25).

**DOS TERCIOS ANTERIORES DE LA LENGUA:** es la porción libre de la lengua. Se extiende desde la región anterior a las papilas circunvaladas hasta el suelo de la boca. Se distinguen cuatro partes: punta, bordes laterales, dorso y cara ventral(25).

**OROFARINGE:** abarca la parte media de la faringe, incluyendo el paladar blando, la base de la lengua y las amígdalas (26).(Figura 13).

Más del 50% del CEO se localiza en la lengua, suelo de boca y encía. Sin embargo, esta distribución varía dependiendo de los factores de riesgo (27-31). Entre muchas poblaciones asiáticas, afecta más comúnmente a la mucosa bucal debido al uso de BQ (30). Los CEOF tiene mayor predilección por la base de la lengua y las amígdalas palatinas (30, 32).

Si se ajusta por estadios, el pronóstico es similar en las distintas localizaciones, con la salvedad de una mayor supervivencia en los tumores de labio (19).



**Figura 13: Anatomía de la cavidad oral**

## 1.3 FACTORES ETIOLÓGICOS

### 1.3.1 Tabaco

El tabaco, tanto el combustible como el tabaco sin humo, juegan un papel importante en el desarrollo de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) (33). Además da lugar a peores resultados tras el tratamiento (34). El riesgo de CECC es aproximadamente 10 veces mayor en fumadores que en no fumadores. Las nitrosaminas y otros agentes carcinogénicos han sido relacionados con el desarrollo de CECC. Dan lugar a la alteración de la estructura de ADN mediante la formación de aductos de ADN (2).

Los expertos creen que el tabaco empezó a crecer en América en el año 6000 antes de Cristo (AC) y que los aborígenes peruanos aguaruna fueron los primeros en usarlos en el siglo I AC, en forma de tabaco con humo, tabaco de mascar o enemas alucinógenos. En el siglo I después de Cristo (DC) ya se había extendido su uso por todo el continente americano. Es tras el descubrimiento de América, en octubre de 1492 cuando los europeos conocieron esta planta, que recibieron como regalo de los indígenas. Y a partir de ahí se extendió su uso por Europa, siendo su mayor apogeo en el siglo XVI (35).

En 1950 los investigadores Richar Doll y Bradford Hill estudiaron la fuerte asociación entre el cáncer de pulmón y el tabaco. En Inglaterra y Gales habían aumentado las muertes por cáncer de pulmón entre 1922 y 1947 un 15 % (36).

Existen diferentes formas de presentación. Entre el tabaco con humo destacamos el cigarro, cigarrillo, bidis, chuttas, kreteks, tabaco de liar y pipa. Entre el tabaco sin humo destacamos el tabaco de mascar, snus, el tabaco en polvo, gutkha y betel quid. (37).

Los principales carcinógenos son NNK (4- metilnitrosamino-1-3-piridil-1 butanone), NNN (N-nitrosornicotina), N- nitrosamina y nicotina. La concentración varía de unos cigarrillos a otros: nicotina (7,2-18,3 mg/cigarrillo), nitrato (0,3-20-6 mg/cigarrillo), NNN ( 45-58.000 ng/g tabaco), NNK (desde no detectado hasta 10745 ng/cigarrillo) (37-45). (Tabla 1).

**Tabla 1: Comparación internacional de los rangos de nicotina, nitrato y N- nitrosaminas en el tabaco comercial**

País	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (nitrato) (mg/cigarrillo)	Nicotina (mg/g)	NNN (ng/cigarrillo)	NNK (ng/cigarrillo)	Referencia
Austria	2-8.0	NR	06-1122	92-310	Fischer y cols. (1990c) (38)
Bélgica	.8-10.8	NR	504-1939	219-594	Fischer y cols. (1990c) (38)
Canadá	0.3-3.3	8.0-18.3 <sup>a</sup>	259-982	447-884	Fischer y cols. (1990b); (39) Kozlowski y cols.. (1998) (40)
Alemania	0.6-20.6	NR	45-5340	ND <sup>b</sup> -1120	Fischer y cols. (1989a, 1990c) (41) (38); Tricker y cols.. (1991) (42)
Francia	5-19.4	10.7	120-6019	57-990	Fischer y cols. (1990c) (38); Djordjevic y cols.. (1989a) (41)
India	NR	14-16.2	1300-58 000 <sup>c</sup>	40-4800 <sup>c</sup>	Nair y cols. (1989) (43); Pakhale & Maru (1998) (44)
Italia	6.2-13.3	NR	632 -12 454	153-10 745	Fischer y cols. (1990c) (38)
Japón	3.7-13.1 mg/g	NR	360-1110 <sup>c</sup>	190-330 <sup>c</sup>	Djordjevic y cols. (2000c) (37)
Moldavia	NA	NR	93-2090 <sup>c</sup>	104-484 <sup>c</sup>	Stepanov y cols. (2002) (45)
Países Bajos	1.5-8.8	NR	58-1647	105-587	Fischer y cols. (1990c) (38)
Polonia	4.4-12.8	NR	870-2760	140-450	Fischer y cols. (1990c) (38)
			670-4870 <sup>c</sup>	70-660 <sup>c</sup>	Djordjevic y cols. (2000b) (37)
Suecia	2.4-8.6	NR	544-1511	192-569	Fischer y cols. (1990c) (38)
Suiza	6.4-7.8	NR	1280-2208	450-554	Fischer y cols. (1990c) (38)
Reino Unido	1.4-8.0	9.0-17.5 <sup>a</sup>	140-1218	92-433	Fischer y cols. (1990c); (38) Kozlowski y cols.. (1998) (40)
USA	6.2-13.5	7.2-13.4 <sup>a</sup>	993-1947	433-733	Fischer y cols. (1990c) (38); Kozlowski y cols.. (1998) (40)
	7.8-15.9 mg/g	16.9-17.9	1290-3050 <sup>c</sup>	420-920 <sup>c</sup>	Djordjevic y cols. (1990, 2000c) (37)
Países de la antigua Unión Soviética	1.7-9.1	NR	60-850	ND-150 <sup>b</sup>	Fischer y cols. (1990c) (38)
	4.2-17.2 mg/g	7.6-9.4	360-850 <sup>c</sup>	ND-70 <sup>c,d</sup>	Djordjevic y cols. (1991b) (37)

NR: No registrado.

<sup>a</sup> Nicotina total (mg/cigarrillo).

<sup>b</sup> ND: No detectado (límite de detección de NNK < 50 ng/g).

<sup>c</sup> ng/g tabaco.

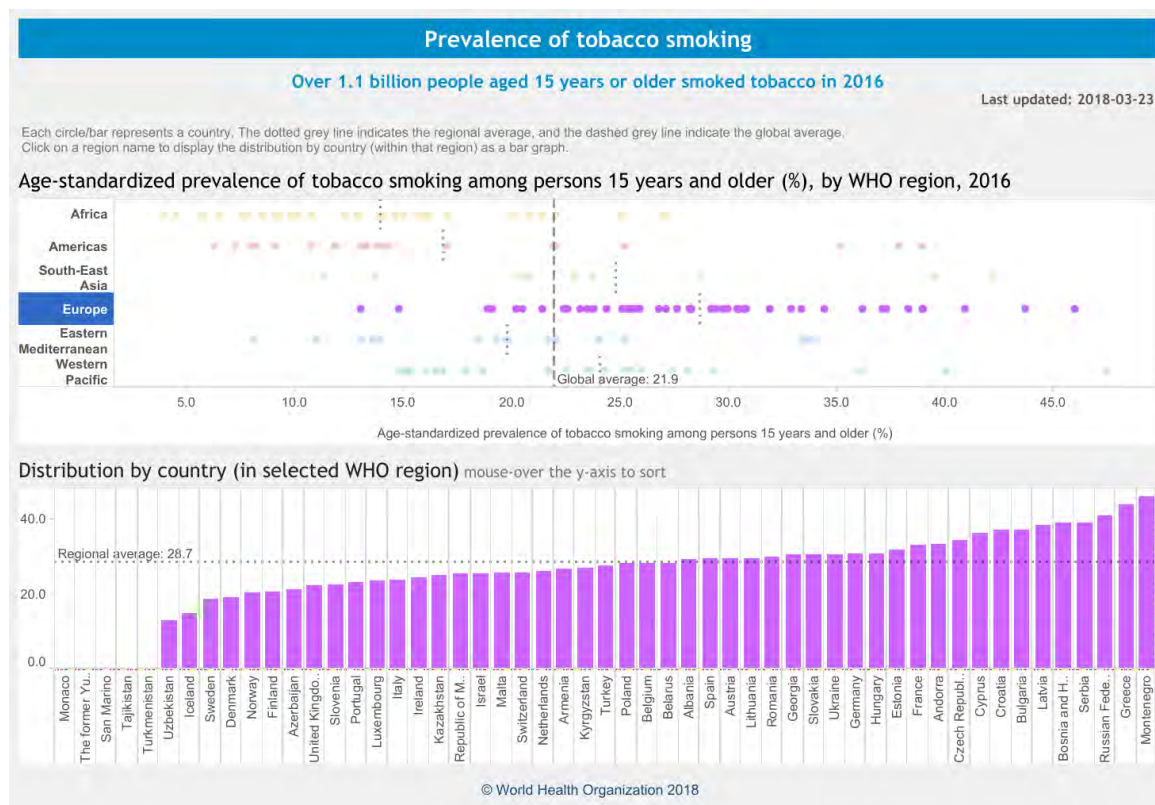
<sup>d</sup> ND: No detectado (límite de detección de NNK < 10 ng/g)

Se han descrito otros carcinógenos volátiles en los cigarrillos como N- nitrosaminas (N-nitrosodimetilamina (NDMA), N-nitrosoetilmetilamina (NEMA)) y no volátiles como los ácidos N- nitrosoamino (42). De estos últimos, N-nitrososaracosa (NSAR), ácido 3-N-nitroso- N-metilamino- propiónico (NMPA), ácido 4- N – nitroso-metilamino butírico (NMBA) son carcinógenos por sí mismos. Stanfill y Ashley detectaron carcinógenos en las sustancias aromatizantes: cumarina, pulegona, piperonal, alquienilbencenos (46).

En el tabaco sin humo se usa con frecuencia nuez de areca, una sustancia colinérgica que contiene alecorina, muscarina y drogas alcaloides que producen relajación en el consumidor (47).

La prevalencia de fumadores estandarizada por la edad, a partir de los 15 años, en 2016 fue del 21,9% en la población mundial. En Europa, del 28,7% y en España del 29,4% (48). (Figura 14).





**Figura 14: Prevalencia de fumadores mayores de 15 años en 2016.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

El riesgo de desarrollo de CECC es 3,13 veces mayor en pacientes fumadores. Además hay una clara relación dosis-respuesta para la frecuencia, número de paquetes-año y duración (19, 49, 50). Aproximadamente el 24% de los CECC de los no bebedores se pueden atribuir al tabaco (49). Su efecto es sinérgico con el alcohol (50).

Existe una mayor asociación entre el hábito de fumar y el cáncer de laringe que con el cáncer de cavidad oral y faringe (49, 51). No hay diferencias entre sexos en el desarrollo de CECC en fumadores (49).

Dejar el hábito tabáquico reduce el riesgo de CECC pero no se conoce bien el tiempo a partir del cual el cese empieza a tener efecto (50). Autores como Marron y cols. dicen que abandonar el consumo entre 1-4 años reduce el riesgo y a partir de los 20 años, el riesgo es similar a los no fumadores (52).

Según el INHANCE Consortium existe mayor riesgo de CECC en los usuarios de cigarrillos, seguido de cigarros y pipas (50). Según Lubin y cols. a igual cantidad de paquetes – año, tiene mayor riesgo de desarrollo de CECC aquel que fuma mayor número de cigarrillos al día, es decir, el que fuma la misma cantidad en menor tiempo. Esta premisa se cumple a partir de los 15 cigarrillos. En los fumadores de menos de 15 cigarrillos al día, se da la situación inversa, es más perjudicial el mayor tiempo de exposición (53).

Existe una mayor asociación entre el CECC y fumadores en Europa y América del Sur, que en Norteamérica, por la composición de los cigarrillos (49, 54).

Los fumadores pasivos también presentan un mayor riesgo de desarrollo de CECC a partir de los 15 años, con una odds ratio de 1,55 cuando la exposición es en casa y 2,79 cuando es en el trabajo (55).

Wyss y cols. estudiaron la influencia del tabaco sin humo utilizando los datos de INHANCE Consortium. El riesgo de desarrollo de CEO fue de 3,01 para el tabaco en polvo y de 1,81 para el tabaco de mascar. Si nos restringimos al cáncer de encía el riesgo aumenta a un 12,7 para el tabaco en polvo y 3,07 para el tabaco de mascar (56).

Una vez realizado un tratamiento, si el paciente continúa fumando, los resultados en cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad son peores. En un estudio realizado por Chen y cols. en pacientes que continúan fumando durante la radioterapia se observa una supervivencia a 5 años inferior (23% vs. 55%<sup>9</sup>), peor control locorregional (58% vs. 69%) y menor tiempo libre de enfermedad (49% vs. 31%) (34). Aquellos que continúan fumando hasta el día de la cirugía tienen mayor riesgo de complicaciones y mayor estancia hospitalaria (57). Marin y cols. analizaron la concentración de cotinina en sangre con el riesgo de complicación de la herida quirúrgica, que se multiplica por 1.9 en aquellos con niveles de 10 ng/ml o más (58).

### 1.3.2 Alcohol

El alcohol es una sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia que se ha utilizado ampliamente en muchas culturas durante siglos. Su consumo nocivo conlleva una pesada carga social y económica para las diferentes poblaciones. En 2012, unos 3,3 millones de defunciones, o lo que es lo mismo, el 5,9% del total mundial, fueron atribuibles al consumo de alcohol (59).

Se han encontrado pruebas de su uso en el Paleolítico, pero se desconocen los fines. La primera bebida alcohólica data del Neolítico. Se fermentaba la cebada para obtener un producto similar a la cerveza. Los griegos introdujeron el cultivo de la vid. El vino se usaba con fines terapéuticos durante la Edad Media. Fue en el siglo XVIII cuando se empezó a utilizar como sustancia embriagante.

El alcohol es uno de los factores de riesgo clásicos en el desarrollo de CECC. Es difícil separar su influencia en esta neoplasia en pacientes fumadores y bebedores, dado que lo habitual es que exista un consumo combinado.

Hay diferentes mecanismos en la patogenia del CECC: el etanol puede ser un disolvente para los carcinógenos; además, tanto él como su metabolito, el acetaldehído, pueden dañar el ADN (49, 50). El riesgo de desarrollar CECC en los consumidores de alcohol es 2,04 veces mayor (18) y aproximadamente el 7% de los CECC en los no fumadores se pueden atribuir a él (49). Entre los no fumadores, el consumo de tres o más bebidas alcohólicas duplica el riesgo de desarrollo de CECC (49). La relación es dosis respuesta, y la frecuencia influye más en el desarrollo de carcinoma epidermoide de laringe y faringe (49). Lubin y cols. estudiaron la influencia de la frecuencia y el tiempo de consumo. Como resultados obtuvieron que para las mismas unidades de alcohol -año tienen mayor probabilidad aquellos que consumen mayor número de unidades por día (53). Es poco clara la evidencia de disminución de riesgo de CECC tras dejar de consumir alcohol (50). Hay estudios que encuentran una reducción a partir de los 20 años de cese del dispendio. (52). Según el análisis hecho por Purdue y cols. de

los datos del INHANCE Consorcium, el riesgo de desarrollo de CECC es diferente según el número de consumiciones y según el tipo de bebida alcohólica. Consumiendo el mismo número de unidades (30) el riesgo es diferente dependiendo el tipo de producto: cerveza (5,4), licores (3,6) y vino (6,3). (60). Según Maso y cols., el umbral para que aumente el riesgo son 50g/día (61). Otros estudios como Stephen y cols. sólo encuentran asociación entre CEO y cerveza (62). En un trabajo hecho en Brasil por Schlecht y cols. comparando 784 casos de CECC con 1578 controles encuentran un riesgo 9,2 veces mayor de desarrollo de enfermedad entre los bebedores y no fumadores, con una relación dosis dependiente (33).

### **1.3.3 Interacción entre el tabaco y el alcohol**

Al menos el 72% de los CECC se pueden atribuir al consumo combinado de alcohol y tabaco (17, 53). Del total, el 4 % se deben al alcohol, el 33% al tabaco y el 35% a la combinación de ambos. Tiene por tanto un efecto multiplicativo (33, 63). La sinergia de ambos tóxicos es la causa del 64% del CEO, 72% de los cánceres faríngeos y 89% de los laríngeos (50). Con un consumo de 84g/día y 10 cigarrillos/día aumenta el riesgo 35 veces (61).

### **1.3.4 Betel quid**

Es un preparado estimulante de hoja de betel combinado con nuez de areca y/o tabaco curado que se usa muy frecuentemente en Papúa Nueva Guinea, siendo el principal responsable de su incidencia en CEOO de 22,5 por cada 100.000 habitantes-año. Su uso está muy extendido por el continente asiático. Existen diferentes estudios que relacionan su consumo con el aumento de incidencia de CEO (64). El riesgo relativo de CEOO en India para los usuarios de BQ es de 2,56, y en Taiwan y China de 10,98. En India si se combina con tabaco el riesgo aumenta hasta 7,74 veces, mayor en mujeres que en hombres (14, 20, 56). En un estudio en Myanmar con 106 pacientes usuarios de BQ, se diagnosticaron un 2,9% de carcinomas, un 10,5% de cáncer y lesiones precancerosas y un 15,2 % de lesiones precancerosas con displasia, cáncer y lesiones precancerosas. Si se combina con tabaco el porcentaje de cáncer y lesiones precancerosas aumenta a 16% (21). En un estudio hecho en las poblaciones de Taiwan, China, Nepal, Malasia, Indonesia y Sri Lanka sobre el uso de BQ se recogen porcentajes bastante altos, con diferencias entre sexos. En Taiwan, China, Nepal y Sri Lanka el uso entre hombres (10,7-43,6%) es mayor que en mujeres. Sin embargo, en Malasia e Indonesia el uso es mayor en mujeres (29,5-46,8%) que en varones (9,8-12%). La prevalencia más alta de lesiones orales la presentaron las mujeres de Indonesia. Se diagnosticaron entre un 9,6 y un 17,3% de liquen plano oral (LPO), fibrosis submucosa (FS) y leucoplasia oral (OL) (65).

### **1.3.5 Cannabis**

Los pacientes fumadores de marihuana tienen mayor incidencia de CEOF VPH 16+ (66), (67). Algunos estudios sugieren que es un factor protector para el cáncer de lengua (67). Roby y cols. (68) comparando muestras similares de pacientes encuentran cambios citomórficos en los fumadores de marihuana similares a los fumadores de tabaco. Produce inflamación, edema y daño celular en el árbol traqueobronquial. Sarafian y cols. (69) demuestran que la

marihuana es una fuente importante de estrés oxidativo celular. Barsky y cols. (70) encuentran alteraciones genéticas en ki 67, receptor del factor de crecimiento epidérmico y actina globular tras biopsiar las mucosas bronquiales de 78 pacientes. A día de hoy no existen estudios concluyentes que relacionen el uso de marihuana con el CECC, por lo que es necesario insistir en esta línea de investigación, dado que puede ser un contribuyente a los cambios epidemiológicos que está viviendo esta patología.

### **1.3.6 Mate**

El mate es una infusión que toman generalmente los sudamericanos a partir de la yerba mate. Aumenta el riesgo de CECC y del tracto aerodigestivo (71-73). El mecanismo de acción puede ser térmico o mecánico (74). Pintos y cols. (73) en su estudio de 378 casos de tumores de vía aerodigestiva superior obtienen un riesgo 1,9 veces mayor de CEO en los consumidores de mate, Oreggia y cols. (75) 2,5 veces mayor para el cáncer de lengua, Franco y cols. (76) 1,6 veces mayor, sin hallar datos significativos con respecto a la temperatura. De Stefani y cols. (72) encuentran una relación dosis dependiente.

### **1.3.7 Dieta**

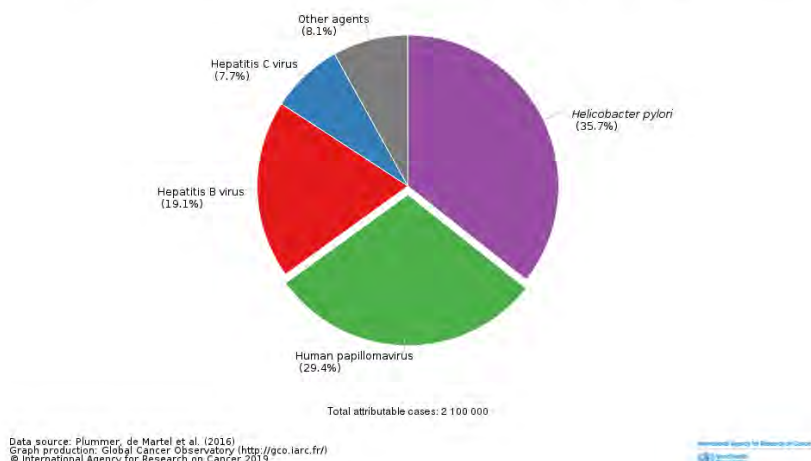
El riesgo de CECC es mayor con el uso de carnes procesadas y comidas fermentadas. Aumenta si hay un uso combinado de carne y tabaco. Es menor con el consumo de vegetales y frutas y disminuye si la combinación es entre tabaco y vegetales (77-79). Zheng y cols. (80) encuentran una asociación positiva entre CECC y carne y pescados conservados en sal. También consideran que una dieta rica en verduras es un factor protector. Levi y cols. (81) coinciden con los estudios anteriores y creen que la carne de cerdo, los huevos, la carne roja y la procesada son un factor de riesgo para el CECC. Actúan como factor protector en este estudio la leche, el pescado, los vegetales y las frutas.

### **1.3.8 Virus del papiloma humano (VPH)**

Según GLOBOCAN 2012 las enfermedades infecciosas (VPH, virus hepatitis C, virus hepatitis B, *Helicobacter pylori*) son los causantes de 2.100.000 neoplasias. De ellas el 29,4% son causadas por el VPH (Figura 15). En mujeres causa 1.100.000, de las cuales, más de la mitad (53,6%) son debidas al VPH, dado que uno de sus órganos diana es el cuello uterino. En hombres es responsable del 5,6% de las neoplasias causadas por infecciones.

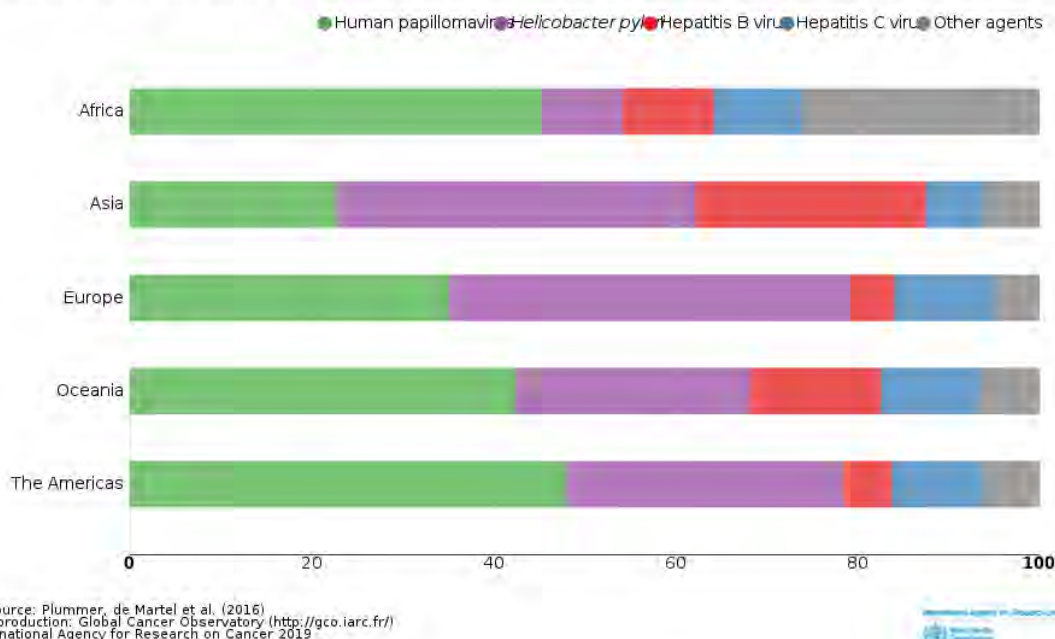


Cancer cases (all infectious agents) among both sexes in 2012 attributable to infections, in the world, shown by infectious agents



**Figura 15: Agentes infecciosos causantes de neoplasias en 2012.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

Proportions of cancer cases among both sexes attributable to infections in 2012 (by continent)



**Figura 16: Proporción de neoplasias atribuibles a infecciones en 2012 por continentes.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [15April2019]

En el continente americano el 48 % de las neoplasias debido a infecciones son causadas por el VPH. En África, Asia, Europa y Oceanía causa el 45,2%, 22,8%, 35,1% y 42,4% respectivamente (3), (Figura 16).

El VPH es un factor etiológico de distintos CECC, sobre todo de CEOF. Los tumores con este origen tienen unas características demográficas y un comportamiento diferentes. Se suelen dar en caucásicos jóvenes y está relacionado con los hábitos sexuales (2).

En una revisión sistemática realizada por Mehanna y cols. se estima una prevalencia del 47,7% del VPH en CEOF. Ha ido aumentando con el tiempo en los diferentes estudios. En los realizados antes del 2000 se recogía una prevalencia del 40,5%, entre el 2000 y el 2004, del 64,3% y en los estudios posteriores a 2005 del 72,2% (39). En Europa el 39,7% de los CEOF son debidos al VPH y en América del Norte el 59,9%. En los CECC no CEOF el VPH es responsable del 22,2 % según esta revisión. El genotipo más frecuentemente encontrado fue el VPH-16 en el 95,7% de los CEOF y en el 73,9% del resto de CECC (82).

En un estudio realizado por Chaturvedi y cols. en las poblaciones de Hawaii, Iwoa y Los Ángeles, entre 1984 y 2004 se encontró una fuerte asociación entre el aumento de incidencia del CEOF y la infección por VPH. La prevalencia del VPH en CEOF aumentó del 16,3% durante 1980 a 72,7% en el 2000. Con ello se incrementó la supervivencia de los tumores en esta localización, debido al mejor pronóstico de los mismos (83). Responden mejor a la quimioterapia de inducción y a la quimiorradioterapia, con mayor supervivencia que los CEOF no VPH. Se estima que la supervivencia a los dos años es del 95% frente al 62% de los CEOF no VPH (84).

Las variaciones en el genoma del VPH se correlacionan con el riesgo de desarrollo de carcinoma epidermoide. El VPH-16 tiene mayor prevalencia en las muestras de CEOF que en las de cáncer de cuello uterino (91,2% versus 52,9%), a diferencia del VPH-18 (1,5% versus 18,2%) y del VPH-45 (0,7% versus 9,9%), que son mucho menos frecuentes. Además, se encontraron nueve veces más mutaciones no sinónimas del gen E6 en el CEOF(85).

Ferris y cols. (86) analizaron una línea celular transformada por el VPH en un CECC. En ella observaron una delección de 163 bp eliminando una secuencia potenciadora, incluyendo los sitios de unión para los factores de transcripción YY1 y NF1. Los oncogenes E6 y E7 se expresaban en altos niveles en estas células. Además, se detectó un supresor salvaje de P53 y niveles indetectables de esta proteína. El gen permaneció intacto lo que hacía que fuera quimiorradiosensible y se restaurase la función apoptótica.

Stransky y cols. (87) realizaron un análisis del paisaje genético del CECC y objetivaron que el índice de mutaciones de los tumores VPH positivos era aproximadamente la mitad de los encontrados en los tumores VPH negativos (una media de 2,28 mutaciones/Mb) vs 4,83 mutaciones/Mb), consistente con los estudios epidemiológicos que sugerían diferencias biológicas entre ambos.

Las personas que practican sexo oral con múltiples parejas tienen riesgo de desarrollo de CEOF VPH + (88). También se asocia con el consumo de marihuana (89).

La prevalencia de VPH -16 en CEOF es diferente en las distintas regiones: 63% en Europa Occidental, 24% en Europa del Este y 9% en Asia (90).

### 1.3.9 Mutaciones genéticas

La mayoría de los CEO son genéticamente inestables, con pérdidas cromosomales en 3p, 8p, 9p, 17p y ganancias en 3q y 11q. Estos cambios se pueden extender a distancia de la lesión generando una cancerización de campo. Los genes que tienen un papel en el desarrollo

de CEO son P53, CDKN2A, PTEN, HRAS y PIK3CA (30). Stransky y cols. (87) encontraron mutaciones además de en los genes clásicos, en genes que regulan la diferenciación escamosa: NOTCH1, IRF6 y TP63.

Califano y cols. (91) propusieron la siguiente secuencia de carcinogénesis en el CEECC (Figura 17), según la cual la pérdida de la secuencia 9p da lugar a una hiperplasia, a continuación la desaparición de 3p genera una displasia. El carcinoma in situ se desarrolla tras la ausencia de 11q y 13q para acabar en carcinoma escamoso debido a la delección de 3q26.



Figura 17: Secuencia de carcinogénesis en el CEECC propuesta por Califano

Por lo tanto, la identificación de biomarcadores en el CEOO es de gran importancia para predecir el comportamiento de tumores y guiar el tratamiento. En una revisión sistemática realizada por Alhadi y cols. en 2017, se analizaron 174 estudios, y con ellos 184 biomarcadores, evaluando el pronóstico de carcinoma epidermoide de lengua. P53, ki67, p 16, VEGF y ciclina D1 fueron los más frecuentemente evaluados. VEGF puede ser un marcador pronóstico útil, aunque los datos no son concluyentes. La ciclina D1 también parece tener resultados prometedores. Para el resto de biomarcadores no existe suficiente evidencia (92). En los países desarrollados la mutación de P53 en su región media (exones 5-9) es un suceso frecuente en el CEO (93).

En el CEOF las oncoproteínas E6 y E7 inactivan P53 y RB. Las mutaciones en TRAF3, un regulador inmune, son únicas en el CEOF-VPH. La mutación o amplificación del oncogén PIK3CA es más común en CEOF-VPH positivos que en los VPH negativos (30).

En la tesis de la Dra. Pombo sobre la mutación del gen PIK3CA en el carcinoma epidermoide oral se analizaron 98 pacientes (31 lesiones precancerosas y 67 carcinomas). Se encontró un porcentaje de mutaciones del 18,5% en carcinomas y un 22,6% en lesiones precancerosas. El porcentaje de amplificación del gen fue del 32,3% en carcinomas y 19,2% en lesiones precancerosas. Un 43,7% de carcinomas y 39,3% de lesiones precancerosas presentaron al menos una de las alteraciones. En un 6,5% de carcinomas y 4,6% de lesiones precancerosas coexistieron ambas alteraciones (94).

Existen diferentes síndromes que aumentan el riesgo de carcinoma epidermoide oral y orofarínge entre 700 y 1000 veces, y que se asocian a pacientes jóvenes. Entre ellos destacamos el síndrome de Lynch-II, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, xeroderma pigmentosum, ataxia telangiectasia y el síndrome de Li-Fraumeni (95). Se caracterizan por la ausencia de capacidad reparativa del ADN y por la inestabilidad del mismo. Los genes afectados en estos síndromes son los mismos que se ven alterados en los pacientes que desarrollan carcinoma epidermoide de cabeza y cuello sin padecer estos síndromes (P53, P16, FANCA-M), por lo que debería ser una línea a explotar en el estudio de este subgrupo de pacientes (6).

Foulkes y cols. (96) analizaron 754 casos con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Aquellos que habían tenido un familiar de primer grado con cáncer tenían un riesgo 1,97

veces mayor de desarrollar CECC; si el familiar había tenido un CECC el riesgo aumentaba 3,65 veces.

### **1.3.10 Índice de masa corporal**

Un índice de masa corporal (IMC) alto se asocia a un mayor riesgo de cáncer de vejiga, mama, útero, esófago, colon y páncreas (97). Sin embargo, un IMC mayor de 25 se asocia a menor mortalidad, aunque no incidencia en el CECC. En los no fumadores esta asociación no existe (98-101). Se barajan diferentes hipótesis para explicar este hecho, como que los pacientes que necesitan radioterapia tienen mayores reservas para soportar el tratamiento (100), o que las enfermedades que debilitan al paciente al mismo tiempo se asocian a pérdida de peso. Además parece existir una asociación entre un alto IMC y el CECC VPH +, que tiene mejor pronóstico (102). Sin embargo, existen estudios que objetivan peor supervivencia en el CEO en pacientes obesos(103) y mejor supervivencia en los CEOF VPH+ (97).

### **1.3.11 Nivel socioeconómico**

Un estatus socioeconómico bajo está asociado a un mayor riesgo de CECC. Probablemente esta asociación se encuentre en algunos estudios debido a factores de confusión como la dieta rica en productos procesados, uso de tabaco, alcohol y deficiente higiene oral, que se puede observar más frecuentemente en estos sectores (104)

### **1.3.12 Microbioma oral**

El microbioma oral colabora en mantener un ambiente fisiológico en la cavidad oral. Podría tener un importante papel en la carcinogénesis del CEO debido al metabolismo de carcinógenos y al efecto de la inflamación crónica (105). Muchos microorganismos son capaces de convertir el alcohol en el carcinógeno acetaldehído (106). Han y cols. proponen un mecanismo que explica cómo la infección bacteriana en la cavidad oral puede contribuir al desarrollo de CECC. Las bacterias dan lugar a endotoxinas, enzimas y productos metabólicos que generan elementos inflamatorios (citoquinas, factores de crecimiento). Estos a su vez promueven la supervivencia, proliferación, migración y angiogénesis celular. Por otra parte, al dañar la mucosa la hacen más susceptible al efecto del VPH y de carcinógenos como el tabaco, alcohol o dieta. (107, 108).(Figura 18).



## Periodontitis crónica



Figura 18: Papel de la periodontitis crónica en el desarrollo de CECC

Hooper y cols. hacen una revisión sistemática de los posibles microorganismos implicados en el CECC y sus posibles mecanismos de acción (109), (Tabla 2).

Tabla 2: Microorganismos y sus mecanismos de acción en el CECC.

MECANISMO POTENCIAL CARCINOGENICO	PRODUCTOS	MICROORGANISMO
Producción de carcinógenos	Nitrosamina	Candida spp
Metabolismo de procarcinógenos	Conversión de etanol a acetaldehído	Candida spp, Neisseria spp, Streptococcus spp, otras especies gram-positivas
Inducción de inflamación crónica	Estimulación de mediadores inflamatorios procarcinogénicos	Bacteria periodontopatogénica, streptococcus spp
Influencia directa en el ciclo celular o de señalización	Promoción de la proliferación celular	Bacteria periodontopatogénica
	Inhibición de la apoptosis celular	Mycoplasma spp.

### 1.3.13 Inmunodepresión

El sistema inmunitario realiza un control sobre las poblaciones celulares de manera más o menos efectiva. Mediante la producción de GM-CSF se inhibe la respuesta inmune. Niveles de IgE en sangres mayores de 1000UI/ml tienen carácter protector mientras que los niveles de IgA mayores de 600UI/ml implican peor pronóstico (19).

Se ha encontrado asociación entre inmunodeficiencias primarias y varios tipos de neoplasias malignas (110, 111). Pacientes con déficit en la inmunidad humoral, como en el caso de la inmunodeficiencia común variable (CVID) tienen un riesgo aumentado de cáncer de vejiga, estómago, linfoma, tumores epiteliales, mama y cuello uterino (111, 112). El déficit de las células T CD4+ en el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) se asocia a mayor riesgo de

cáncer de pulmón, mama y esófago (113-115). Burnet y cols. (116) resaltaban en 1953 en su artículo “Cancer: a biological approach” el aumento de riesgo de neoplasias en pacientes inmunocomprometidos.

Este tipo de pacientes también tienen mayor riesgo de CECC. El aumento ha sido documentado en pacientes trasplantados de médula ósea y riñón. También se sospecha que el VIH predisponga a los pacientes a desarrollar CECC(117). Shiels y cols. (115) encontraron un riesgo multiplicado por 1,4 y 2,6 de cáncer de orofaringe en pacientes VIH + y por 1,1 y 2 en el cáncer de laringe. Según Beachler y cols. (118) existe una fuerte asociación entre VIH y CECC VPH+ (3,2 veces más riesgo) y VPH- (3 veces más riesgo). También existe un mayor riesgo en aquellos pacientes receptores de órganos sólidos (119). Rabinovics describe un 6,1% de neoplasias de cabeza y cuello en 2817 pacientes trasplantados. El más frecuentemente relacionado, sobre todo con tumores de piel, es el receptor de hígado. El intervalo de tiempo que suele pasar son aproximadamente 7,3 años. Duvoux y cols. (120) observaron una prevalencia de neoplasias malignas del 12,2% en una muestra de 90 pacientes trasplantados de hígado. La frecuencia era mayor en aquellos que recibieron el trasplante debido a una cirrosis alcohólica (26.7 % vs 5%).

### **1.3.14 Irritación crónica**

Normalmente se clasifica como modificador más que como iniciador del CEO. El trauma mecánico por las dentaduras o piezas dentales rotas con aristas cortantes pueden generarlo. Si ha empezado por otra causa, este factor probablemente acelere el proceso (117). El epitelio se ve dañado, disminuye su función barrera y es más vulnerable a los patógenos. Para la reparación es necesaria la existencia de mitosis y proliferación celular, se aumenta la inestabilidad del ADN y aumenta el riesgo de cáncer (121). Existen diversos casos clínicos descritos de pacientes jóvenes con carcinoma epidermoide de lengua en relación a un trauma tras tratamiento ortodóncico (122,123) o tras el roce por una pieza rota con una arista cortante (124).

### **1.3.15 Radiación ultravioleta**

Es un agente carcinogénico importante en los carcinomas de células basales de la piel y en los carcinomas escamosos de piel y labios (125). La cantidad de radiación recibida y la protección por la pigmentación natural son importantes en el desarrollo de estas neoplasias. En el espectro de luz ultravioleta, la radiación con una longitud de onda de 2900 a 3200 nm (luz ultravioleta B) es más carcinogénica que la luz de 3200-3400 nm (luz ultravioleta A) (117). Los principales afectados son aquellos trabajadores que desarrollan su actividad al aire libre, como por ejemplo, los marineros y agricultores (126)

### **1.3.16 Radiación ionizante**

Una de las consecuencias tras la bomba atómica de Japón fue el desarrollo de leucemia años después en un porcentaje de los supervivientes (116). En el área de cabeza y cuello, el tumor que más se relaciona con la radiación ionizante es el sarcoma y los senos paranasales son el área donde asientan más frecuentemente (127,128).

### 1.3.17 Intervalos temporales hasta el diagnóstico y tratamiento

No se conoce la magnitud ni el impacto de los tiempos hospitalarios en la supervivencia del paciente. Lo que sí se sabe es que la supervivencia del CEOO puede aumentar hasta 80% si se tratan en estadios tempranos. Un grupo de consenso internacional creado en noviembre de 2009, impulsado por la “Cancer Research UK” creó la “Declaración de Aarhus”, un recurso para la investigación temprana de diagnóstico de cáncer que debe promover una mayor precisión y transparencia tanto en las definiciones como en los métodos (129). Tiene como precedente la “Concienciación Nacional e iniciativa de diagnóstico temprano (NAEDI)” desarrollada en Inglaterra cuyo objetivo era estudiar la evidencia de la relación entre un diagnóstico tardío y el pronóstico de los pacientes oncológicos. Crearon la vía NAEDI para establecer hipótesis sobre las causas de retraso diagnóstico (130).



**Figura 19: Vía NAEDI para el estudio del retraso diagnóstico**

Los modelos teóricos más influyentes en este tipo de proyectos de investigación son el de Olesen y cols. (131) y el de Walter y cols. (132), (Figura 21).

Figura 20: Modelo teórico para el estudio del retraso diagnóstico propuesto por Olesen et. al

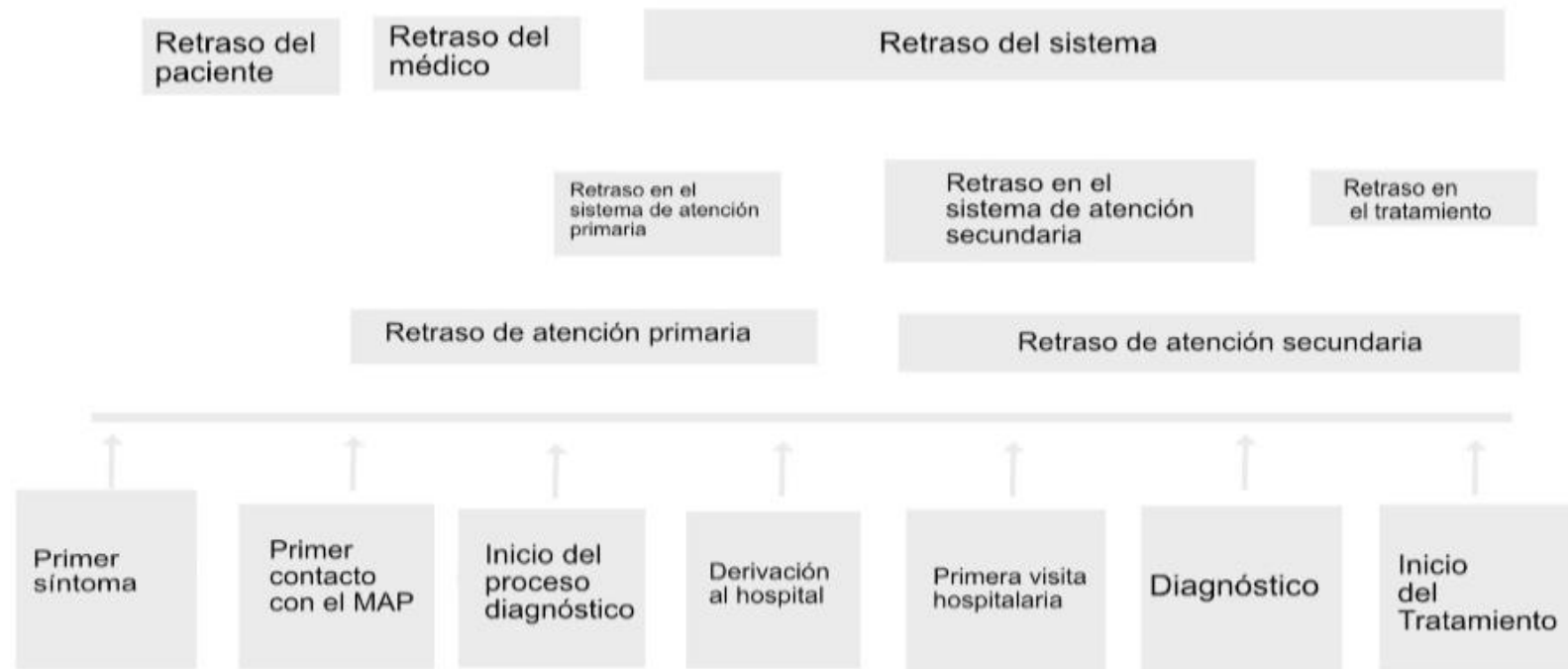




Figura 21: Modelo teórico para el estudio del retraso diagnóstico de Walter et. al

En la “Declaración de Aarhus” se establecen las siguientes definiciones:

-Fecha del primer síntoma: momento en el que se produce un cambio corporal y/o se notan los síntomas.

-Fecha de primera presentación: momento en el que tras la evaluación del paciente se inicia la investigación o se deriva para estudio de una enfermedad importante incluido el cáncer.

-Fecha de derivación: momento en el que se transfiere la responsabilidad a un especialista desde atención primaria.

-Fecha de diagnóstico: existen potenciales definiciones según la “European Network of Cancer Registries (ENCR)”(133).

- Fecha de toma de biopsia
- Fecha de recepción de la biopsia por el patólogo
- Fecha de emisión del informe del patólogo
- Fecha de ingreso en el hospital por el cáncer
- Cuando se evalúa al paciente sólo a nivel extrahospitalario, fecha de su primera consulta por su neoplasia.
- Fecha de muerte si es el único dato que tenemos del paciente y se ha muerto por su neoplasia, o bien se ha descubierto la neoplasia en la autopsia.

Basándose en estas recomendaciones crearon una lista de verificación para los investigadores que pretenden utilizar los tiempos diagnósticos en sus estudios, reevaluada posteriormente (134).

Allgar y cols. (135) analizaron los tiempos relacionados con el retraso diagnóstico en diferentes neoplasias (mama, colon, ovario, linfoma no Hodgkin y próstata): tiempo del paciente, desde que nota el primer síntoma hasta que busca ayuda en el médico de atención primaria, tiempo de atención primaria, desde la primera visita hasta que lo deriva para estudio, tiempo de derivación, desde que el médico de atención primaria lo deriva hasta que lo valora un especialista y tiempo de atención especializada, desde que es valorado por un especialista hasta que es diagnosticado. Las tendencias fueron similares en todos ellos, con tiempos de derivación y atención especializada más cortos y tiempos de paciente y atención primaria más largos. Existe una demora media de 8 semanas, lo que sugiere que el proceso diagnóstico se podría acelerar. El cáncer que tuvo menor retraso diagnóstico fue el de mama y el mayor, el de próstata. Las causas del retraso diagnóstico son en la mayor parte de los casos una clínica insidiosa y difícil de orientar. Existe evidencia de un aumento de mortalidad asociado a un período diagnóstico largo (136). En el cáncer de mama un retraso diagnóstico de entre 3 y 6 meses empeora el pronóstico (137). Con respecto al carcinoma de colon Roncoroni y cols. (138) concluyen que el pronóstico está determinado por el estadio y las complicaciones, no por el retraso diagnóstico, aunque un retraso menor está asociado a un diagnóstico en estadios tempranos en el carcinoma de recto, un dato que no se pudo extrapolar para el de colon (139, 140). En el cáncer de ovario no existe evidencia de que el tiempo de retraso diagnóstico afecte a la supervivencia a los 18 meses (141).

Lyratzopoulos y cols. (142) analizan el retraso diagnóstico de la atención primaria en función del número de consultas previas a la derivación. La media del intervalo de atención primaria fue de 5 días con un rango de 0 a 23 días. La mayoría derivaron al paciente tras la primera (57,5%) o la segunda consulta (24,6%), con una media de intervalo de atención primaria de 0 (rango de 0 a 3 días) y 15 días (rango de 7 a 31 días) respectivamente. El 18% restante requirieron 3, 4, o 5 o más visitas. La media del intervalo de atención primaria fue de 34 (16-64), 47 (27-90), 97 (46-173) días respectivamente. Concluyen que tanto el número de consultas previas a la derivación como el intervalo de atención primaria están interrelacionados y deben ser objetivos importantes a tratar en las políticas sanitarias dirigidas a acortar los tiempos diagnósticos en los pacientes oncológicos.

Es frecuente que los pacientes con CEOO se presenten en las consultas médicas de forma tardía, dificultando su tratamiento y su pronóstico. Además, es común que exista una derivación tardía por parte de atención primaria, por la carencia de recursos para el cribaje de CEOO. En un estudio realizado por Kumar y cols. observaron que el tiempo de atención primaria podía abarcar desde una semana hasta más de un año. Existía una relación lineal entre el retraso en atención primaria y el retraso en la atención especializada. El estadiaje del tumor en la visita hospitalaria estaba directamente relacionado con el tiempo de diagnóstico en atención primaria.

No existen trabajos consistentes que relacionen el factor tiempo con la supervivencia del CECC (143). Hay diferentes trabajos que encuentran una asociación entre el tiempo diagnóstico o de tratamiento y peor supervivencia (144-146) y otros que no objetivan esta relación (143,147).



## 1.4 CLÍNICA

El CEOO suele ser derivado al servicio de Cirugía Maxilofacial a través de un odontólogo. Cada vez existe mayor concienciación con respecto a las lesiones orales y los pacientes llegan a los especialistas de cabeza y cuello en estadios más tempranos.

Existen diferentes formas de presentación clínica (148):

- Exofítica: masa compacta fungiforme, papilar, verruciforme.
- Endofítica: invasiva, excavada, ulcerada.
- Leucoplasia: mancha blanca.
- Eritroplasia: mancha roja.
- Leucoeritroplasia: combinación de las dos anteriores.

La presentación clínica más frecuente es en forma de úlcera o lesión indurada, con tendencia al sangrado. Una úlcera que no cura en 15 días es sugestiva de malignidad. Sin embargo en un estudio reciente, se ha visto que presentan ulceración menos de la mitad de los casos (149). En el labio inferior se presenta como una lesión costrosa, frecuentemente precedida de queilitis actínica (30).

Suelen ser detectados visualmente, por inspección y palpación. Es importante evaluar el cuello en busca de adenopatías patológicas.

Los cánceres pequeños pueden ser asintomáticos, pero los grandes dan lugar a varios síntomas y signos: incomodidad, dolor, reducción de la movilidad de la lengua o irritación por el uso de dentadura.

### 1.4.1 Evolución

El CECC crece de forma local progresivamente. Se extiende típicamente como primera etapa a los ganglios cervicales (150, 151) y de forma mucho más infrecuente al resto del organismo. Su principal diana es el pulmón con un 52% de metástasis a distancia, seguido por hueso (18%), corazón (13,4%) y glándula adrenal (13,4%) (152).

Las metástasis ganglionares tienen implicación pronóstica importante, empobreciendo la supervivencia de los pacientes, especialmente cuando se tienen más de tres ganglios afectados (153). En los carcinomas de lengua los niveles cervicales más frecuentemente metastatizados son el nivel II (41%), III (38%), y I (30%) (154, 155). Los de suelo de boca son el nivel I (53%), III (34%), II (33%) (155). Los de encía tienen una prevalencia de metástasis en el nivel I del 56%, en el nivel II del 39% y del nivel III en el 19%. Los de triángulo retromolar tienen predilección por el nivel II (71%), nivel I (57%), y nivel III y IV (19%). La probabilidad de metástasis en la mucosa yugal es mayor en el nivel I (80%), nivel II (40%) y nivel III (7%). El nivel V se afecta raramente en los carcinomas orales y sólo ocurre en la localización de encía y suelo de boca con una prevalencia del 6% (19).

### 1.4.2 Lesiones orales potencialmente malignas

LESIÓN PRECANCEROSA (Clasificación clínica): definida por la OMS (organización mundial de la salud) como un tejido morfológicamente alterado en el que el CEO tiene más probabilidades de producirse (156, 157).

- Leucoplasia: lesión blanca en la mucosa oral que no puede ser clasificada en otro tipo de lesión. Aquellas lesiones blancas que tienen una causa no deben ser clasificadas como leucoplasias. Pueden ser homogéneas o no homogéneas (nodulares, con zonas de eritroplasia o induradas. Existen estudios que sugieren que pueden malignizar en un 8-18% (158-162). Las verrucosas son difíciles de distinguir de un carcinoma verrucoso. Estas últimas tienen mayor riesgo de degeneración maligna (1, 163-167).
- Eritroplasia: placa roja en la mucosa oral que no puede ser clasificada en otro tipo de lesión. Aparecen más frecuentemente en paladar blando, cara ventral de lengua y suelo de boca (157, 168, 169).
- Queratosis palatina asociada a fumadores reversos (con la parte incandescente hacia dentro): es un emblanquecimiento difuso del paladar, sin placas, manchas rojas, hiperpigmentaciones o hipopigmentaciones. Este tipo de hábito se da sobre todo en India, algunos países de Sudamérica, Filipinas y Sardeña(148).

#### LESIONES PRECANCEROSAS (Clasificación histológica):

- Displasia escamosa epitelial: lesión precancerosa del epitelio escamoso estratificado caracterizada por atipia celular, pérdida de maduración normal y una estratificación próxima al carcinoma in situ. Se clasifica en leve, moderada y severa (157, 170, 171).
- Carcinoma in situ de células escamosas: lesión en la que todo el grosor del epitelio escamoso o casi todo presenta características de carcinoma, pero sin invasión estromal (148).
- Queilitis actínica: displasia epidérmica debido a radiación actínica. Se produce en el bermellón de los labios (148).

CONDICIONES PRECANCEROSAS: son un estado generalizado que aumenta el riesgo de carcinoma epidermoide, porque hace que las mucosas sean más susceptibles al mismo (156), (168).

- Disfagia sideropénica (Síndrome de Plummer Vinson o Paterson Kelly): se da sobre todo en mujeres de edad media. Presentan déficit de hierro como causa subyacente. Se caracterizan por tener las mucosas rojas, brillantes y atróficas. El riesgo de CEOO es sobre todo en la región posterior de la cavidad oral y orofaringe (172).
- Liquen plano: enfermedad inflamatoria que afecta a piel y mucosas. Existen seis formas: papular, en forma de placa, bulloso, reticular, atrófico o erosivo. No se conoce su origen, pero se relaciona con alteración de la inmunidad mediada por células. Malignizan en un 2-3%, sobre todo en mujeres (173).
- Fibrosis oral submucosa: se caracteriza por atrofia epitelial y fibrosis del tejido conectivo submucoso, dando lugar a rigidez de la mucosa. Se da sobre todo en países del sudeste asiático por el uso de nuez de areca (174).
- Sífilis: en la sífilis terciaria se pueden producir leucoplasias, que evolucionan a un epitelio atrófico, asociado a glositis (175).
- Lupus eritematoso sistémico: puede dar lugar a lesiones pseudoepiteliomatosas hiperplásicas, sobre todo en el bermellón del labio inferior (176).
- Xeroderma pigmentoso: enfermedad neurocutánea que da lugar a atrofia, telangiectasias e hiperpigmentación de las mucosas (177).



- Epidermiolisis bullosa: sobre todo en el tipo distrófico, se producen bullas en piel y mucosas, dando lugar a pérdida del vestíbulo, anquiloglosia y microstomía (177).

## 1.5 DIAGNÓSTICO

Es importante hacer una buena historia clínica del paciente al igual que un examen físico completo de cabeza y cuello. Una exploración con espejo y/o fibroscopia puede ser necesaria. También se debe realizar una evaluación dental.

La exploración cervical se realiza con el paciente sentado y el explorador detrás. Se lleva a cabo una palpación bimanual para poder comparar los dos lados. Las adenopatías inflamatorias son rojas, calientes, elásticas, móviles, bien delimitadas y dolorosas a la palpación. Por el contrario, las neoplásicas son duras, mal delimitadas e indoloras. La fistulización a piel se debe a una adenopatía inflamatoria abscesificada o a una adenopatía metastásica sobreinfectada (178).

En la historia clínica es importante documentar y cuantificar el número de paquetes – año fumados al igual que la ingesta de alcohol, hábitos sexuales y consumo de otros tóxicos.

Es imprescindible la realización de biopsia para su diagnóstico (179). Una punción aspiración con aguja fina (PAAF) es útil en la detección de metástasis ganglionares (30). Es un método mínimamente invasivo, pero con limitaciones por falta de sensibilidad. En casos con estudio anatomopatológico equivoco o con resultado negativo y clínica sugerente de malignidad, debería realizarse una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo (180). Existe la posibilidad de que se produzca implantación tumoral tras esta técnica (181).

Se debe comentar cada caso clínico en un comité de tumores multidisciplinar con el objetivo de aportar al paciente el tratamiento con mayor supervivencia y con menor compromiso funcional y estético. Además, se debe realizar una evaluación y un tratamiento nutricional previos y comprobar las necesidades del paciente para optimizar su estado funcional.

Las pruebas de imagen son necesarias para estudiar al paciente, para complementar la exploración en aquellos en los que resulta difícil por las limitaciones que en ellos puede provocar el CECC, para realizar un seguimiento y hacer un diagnóstico rápido de las recidivas y para descartar tumores sincrónicos y metástasis a distancia (182).

Está indicado realizar:

- Radiografía de tórax: es una prueba de primera línea para descartar metástasis pulmonares y tumores primarios broncogénicos, cuya incidencia es alta en pacientes con CECC (182). En caso de enfermedad ganglionar avanzada en cuello o sospecha de metástasis a distancia, y en determinados pacientes fumadores se debería realizar un TAC (tomografía axial computarizada) de tórax.
- Ortopantomografía: permite evaluar el estado dental y la arquitectura del hueso maxilar y mandibular (182)
- Radiografías con contraste y videofluoroscopia: permite evaluar el tracto digestivo y la existencia de disrupción mucosa. No se usan habitualmente (182).
- TAC y RM (resonancia magnética): son las pruebas que se utilizan habitualmente para diagnóstico y estadiaje del CECC (182). Son elementos críticos en el diagnóstico y manejo de los tumores de cabeza y cuello. Localizan las lesiones, describen sus

características y permiten evaluar las adenopatías cervicales. Son técnicas complementarias, cada una con sus limitaciones y ventajas que describiremos en la siguiente tabla:

**Tabla 3: Comparación entre RM y TAC**

Ventajas de la RM	Ventajas de la TAC
No emiten radiación ionizante	Mayor disponibilidad y más barata
Mayor capacidad de reconstrucción multiplanar	Rápida
Mayor sensibilidad para estudiar la extensión del tumor porque valora mejor los tejidos blandos	Excelente definición del hueso y cartílago
Mayor sensibilidad para evaluar la afectación de la médula ósea	Mejor evaluación de las adenopatías cervicales, sobre todo si existe extensión extracapsular (183)
Mayor sensibilidad para evaluar la infiltración perineural	Menor afectación por la movilidad del paciente
Menos artefactos por el material de reparación dental	Se puede realizar en aquellos pacientes en los que está contraindicada la RM (marcapasos, clips metálicos o paramagnéticos en los aneurismas, claustrofobia).
Menos efectos adversos al contraste porque usa gadolinio-DTP en lugar de agentes iodados.	

Como podemos ver resumido en la tabla anterior la RM aporta mayor resolución en la valoración de tejidos blandos, no tiene radiación ionizante ni necesita contraste yodado. La TAC es más rápida, suele tener mayor disponibilidad en los centros hospitalarios, más barata, y muy sensible a la calcificación, permitiendo valorar mejor la destrucción ósea, particularmente en la base de cráneo. Se considera que la RM es superior en la valoración de glándulas salivares, nasofaringe, orofaringe, lengua y suelo de boca. Una examinación típica de RM incluye imágenes en T1 y T2, en los planos axiales, seguidas de imágenes en T1 en planos axiales y coronales tras la administración de gadolinio, un contraste paramagnético intravenoso. T1 nos permite ver detalles anatómicos, y T2 nos deja ver el tejido anormal. Las neoplasias de cabeza y cuello suelen ser hipointensas-isointensas en relación a la musculatura en T1, y de baja o alta señal en T2. Los nódulos cervicales suelen tener una señal intermedia en T1 en relación a la grasa e hiperintensa en T2 (184).

Los criterios, tanto de TAC como de RM para considerar una adenopatía patológica son tamaños mayores de 1,5 cm en niveles I y II y mayores de 1 cm en el resto (183, 184). Existe controversia con referencia a este tema. Otros trabajos consideran patológicos aquellos ganglios mayores de 11mm en la región subdigástrica y mayores de 10 mm en el resto de regiones (182), los grupos de tres o más adenopatías con un tamaño de 9.-10 mm en el área subdigástrica o mayores de 8-9 mm en el resto y los ganglios que tienen un realce irregular o están rodeados de un margen que capta contraste.

- PET (tomografía de emisión de positrones): las técnicas de medicina nuclear han ido ganando terreno en la patología de cabeza y cuello, con el problema de la baja definición, que impide una localización exacta tridimensional de la patología subyacente. La PET es una técnica que valora la función, es decir, la capacidad para metabolizar glucosa de las células. Se utiliza habitualmente en la localización de tumores de origen desconocido (185), valoración de recidivas tumorales y últimamente ha tomado interés en el estadiaje de los carcinomas de cabeza y cuello (19). Es también muy útil en los estadios III y IV, en el seguimiento de los pacientes a los tres meses de ser tratados con quimiorradioterapia y para evitar disecciones

cervicales en cuellos negativos (185-187). Combinado con el TAC aporta mucha más información en casos dudosos de recidiva o de enfermedad a distancia. La evaluación óptima tras el tratamiento es entre 2 y 4 meses (188, 189). Es superior a la RM y al TAC para el diagnóstico de tumores primarios de origen desconocido (190, 191). También presenta ventajas para evaluar la respuesta a quimiorradioterapia, evaluar la existencia de tumor residual o de recidivas (192, 193). El PET TAC es superior a la RM y al TAC en la evaluación de metástasis a distancia (194), sin embargo, no está muy clara su superioridad para el diagnóstico de enfermedad cervical. Si se ha evaluado una adenopatía mediante PAAF dará lugar a un alto porcentaje de falsos positivos (195). En la planificación previa a tratamiento radioterápico es más útil que la utilización de TAC sin contraste (196, 197). Puede llegar a modificar el estadiaje en hasta un tercio de los pacientes (198-200). Existen estudios que demuestran mayor supervivencia en aquellos pacientes que fueron planificados mediante PET TAC (201).

## 1.6 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

- Basaloide: carcinoma de alto grado, con metástasis frecuentes, y pronóstico similar al carcinoma epidermoide convencional.
- Carcinoma escamoso fusocelular: carcinoma con peor pronóstico que el convencional en la cavidad oral y lengua móvil. Ocurre frecuentemente como recidiva tras radiación del primario.
- Carcinoma adenoescamoso: carcinoma muy infiltrativo y agresivo, con metástasis frecuentes y peor pronóstico que el convencional.
- Carcinoma cuniculatum: bien diferenciado, normalmente en el mucoperiostio, localmente destructivo, con metástasis raras y alta probabilidad de recidiva.
- Carcinoma verrucoso: bien diferenciado, no metastásico, exofítico. Tiene buen pronóstico y puede evolucionar al convencional.
- Carcinoma linfoepitelial: es un tumor raro, se presenta en estadios avanzados en un 70%, asociado a metástasis ganglionares. No todos son Epstein Barr positivos.
- Carcinoma papilar: puede ser queratinizante o no queratinizante. Normalmente se desarrolla a partir de la encía. Tiene mejor pronóstico que el convencional.
- Carcinoma acantolítico: es una variante cutánea que ocurre en el labio (30).

## 1.7 ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Para el análisis histológico se tienen en cuenta diferentes aspectos que explicaremos a continuación:

### 1.7.1 Espesor tumoral/profundidad de invasión (DOI)

Es un parámetro valioso para predecir el riesgo de afectación ganglionar y supervivencia en el CEO (25, 202, 203). No es lo mismo DOI que el espesor tumoral. El espesor tumoral se calcula desde la superficie mucosa del tumor hasta el punto más profundo de invasión en un eje perpendicular, mientras que el DOI se mide desde la base de la membrana adyacente normal hasta el punto más profundo de invasión. Se usa actualmente para el estadiaje del CECC.

### 1.7.2 Grado histológico

Existen tres grados histológicos en el CECC. No es un factor pronóstico. Las variables del carcinoma epidermoide escamoso tienen una biología intrínseca propia y no requieren este tipo de clasificación (25):

- Grado 1: Bien diferenciado
- Grado 2: Moderadamente diferenciado
- Grado 3: Pobrementemente diferenciado
- Grado X: No se puede asignar un grado

**BIEN DIFERENCIADO:** recuerda al epitelio escamoso normal y contiene proporciones variables de células grandes, diferenciadas similares a queratinocitos de las células escamosas, y pequeñas células basales, que se localizan normalmente en la periferia de las islas del tumor. Hay puentes intercelulares e importante queratinización. Las mitosis son escasas (204).

**MODERADAMENTE DIFERENCIADO:** muestra mayor pleomorfismo nuclear y mayor número de mitosis, incluyendo mitosis anormales. Hay normalmente menos queratinización (204).

**POBREMENTE DIFERENCIADO:** predominan las células basales, con alto índice mitótico, incluyendo mitosis anormales. A penas se diferencian los puentes intercelulares y la queratinización, si hay, es mínima (204).

### 1.7.3 Márgenes quirúrgicos

La resección tumoral en el CEOO se debe llevar a cabo con márgenes libres de enfermedad, de al menos 1 cm (205, 206). La definición de márgenes positivos es un tema controvertido (207, 208). Se define como carcinoma invasivo o carcinoma in situ en al menos un margen valorado al microscopio (97). Además, es importante reflejar la distancia del carcinoma invasivo, in situ o la displasia moderada al margen quirúrgico. Los tumores con margen próximo tienen un riesgo mayor de recidiva (97, 208, 209) y por lo tanto menor supervivencia y menor tiempo libre de enfermedad (210, 211).

Estos márgenes deben ser evaluados en el momento de la resección por el patólogo. No está claro que el análisis intraoperatorio de los mismos tenga influencia en el control local de la enfermedad. Existen dos métodos: extracción del lecho quirúrgico o de la pieza de resección (212).

Se definen como márgenes próximos los que están a 5mm o menos, 2 mm si hablamos de la laringe (208). La “National Comprehensive Cancer Network (NCCN)” define como margen próximo aquel que es  $\leq 5$  mm. En sus guías de tratamiento no hace referencia a que actitud seguir cuando tenemos un margen próximo (209), sin embargo, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Instituto Europeo de Oncología (EOI) recomiendan dar tratamiento adyuvante si el margen está próximo o afecto (97). Alicandri-Ciufelli y cols. realizaron una revisión en 2012 en búsqueda de la definición del mismo. Tras la búsqueda bibliográfica seleccionaron 15 artículos de 348. Sus resultados fueron los siguientes (97):

- Cuerda vocal  $\leq 1$  mm
- Laringe  $\leq 5$  mm
- Cavidad oral  $\leq 4$  mm
- Orofaringe  $\leq 5$  mm

Debido a la complejidad de la cavidad oral en muchas ocasiones obtener márgenes libres es difícil. Se consigue en un 50-80% de los casos (207, 213, 214). Los factores que influyen en la obtención de dichos márgenes son: el tamaño del tumor (T), la radioterapia previa y la técnica quirúrgica (215).

Existen muchos trabajos y revisiones bibliográficas con respecto a este tema, pero no se ha desarrollado ningún consenso respecto a la problemática que supone tanto su análisis como el tratamiento en el caso de que los márgenes sean positivos o próximos.

#### 1.7.3.1 Reducción de los márgenes quirúrgicos

No se han realizado muchos trabajos sobre este tema. Existen precedentes históricos como el estudio realizado por Boonstra y cols. en 1983 en la mucosa del cuello uterino (216). Johnson y cols. (217) estudiaron la contracción de la mucosa en el año 1997 utilizando un modelo canino. Siu y cols. (218) hicieron un trabajo similar en mucosa esofágica en 1986 con una reducción global tras la fijación en formol del 50%. En la cavidad oral existen diferentes estudios que demuestran que existe una clara reducción tras la resección debido a la ausencia de vascularización y al calor del electrocauterio. El porcentaje oscila entre el 50% y el 10% (219-221).

#### 1.7.4 Invasión perineural

Es un factor de mal pronóstico. Se asocia a peor control local y regional, y menor supervivencia (222). La quimiorradioterapia parece que mejora los resultados en pacientes con invasión perineural (223, 224).

#### 1.7.5 Worst pattern of invasion (WPOI)

Es un factor pronóstico (207,225,226). Hay 5 patrones (227):

- Isla tumoral grande formada por más de quince células.
- Expansión digitiforme
- Patrón infiltrativo o invasivo



- Presencia de pequeñas islas tumorales adyacentes a la isla de mayor tamaño
- Islas tumorales pequeñas (de 15 o menos células) a 1mm o más del tumor principal

Lo más importante es distinguir el WPOI-5 del resto. Se define como la dispersión del tumor  $\geq 1$  mm entre los satélites. La invasión angiolinfática también cuenta como WPOI-5 (25).

### 1.7.6 Extensión extranodal (EEN)

La octava edición de la NCCN introduce el uso de la extensión extranodal como factor pronóstico. Únicamente para la estadificación clínica, se debe usar la presencia incuestionable de EEN, determinada por el examen físico y respaldada por la evidencia radiológica.

La EEN patológica también se puede definir de forma clara como la extensión del tumor metastásico (presencia del tumor en los límites de los ganglios linfáticos y extendido a través de la cápsula hasta el tejido conectivo adyacente, con o sin reacción estromal asociada).

## 1.8 ESTADIAJE

El sistema de estadificación TNM (tumor-node-metastasis) fue descrito por Pierre Denoix en los años cuarenta. La Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) adaptó el método y lo publicó en 1968 para 23 localizaciones corporales.

Actualmente se usa la última edición publicada por la UICC y la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en 2016, que se puede aplicar a todos los casos diagnosticados a partir del 1 de enero de 2017. Las categorías T, N, M deben definirse como “la mejor estimación posible de la enfermedad antes del primer tratamiento”, mediante examen clínico y por imágenes (TAC, RM, PET, endoscopia). El estadio clínico/estadio pretratamiento se designa como cTNM o TNM. El estadio anatomopatológico se designa como p TNM. Los estadios del I al IV se correlacionan con el pronóstico. El estadio I se asigna usualmente a tumores confinados al lugar primario, con buen pronóstico. Los estadios II y III, a tumores con afectación local y ganglionar regional, progresivamente mayor. El estadio IV se usa para tumores avanzados, distinguiéndose generalmente entre IVA (tumores moderadamente avanzados con enfermedad local/regional), IVB (tumores muy avanzados con enfermedad local/regional) y estadio IVC (tumores con enfermedad metastásica a distancia). El estadio 0 puede ser asignado a casos de carcinoma in situ.

### 1.8.1 Niveles cervicales

- Nivel I. Grupo submental (Subnivel IA): entre el triángulo delimitado por ambos vientres anteriores del digástrico y el hueso hioides (25).
- Nivel I. Grupos submandibular (Subnivel IB): delimitado por el vientre anterior y posterior del digástrico y el cuerpo mandibular. La glándula submaxilar se encuentra en este nivel(25).
- Nivel II. Grupo yugular superior (subniveles IIA y IIB): ganglios cervicales localizados en el tercio superior de la vena yugular interna (VYI) y adyacentes al nervio accesorio espinal, desde la bifurcación carotídea o el hueso hioides hasta la base de cráneo. El límite posterior es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo (ECM) y el límite anterior es el borde lateral del músculo estilohioideo(25).

- Nivel III. Grupo yugular medio: ganglios cervicales localizados en el tercio medio de la VVI, desde la bifurcación carotídea superiormente hasta el músculo omohioideo o la muesca cricoidea inferiormente. El límite posterior es el borde posterior del ECM y el límite anterior es el borde lateral del esternohioideo (25).
- Nivel IV. Grupo yugular inferior: ganglios linfáticos alrededor del tercio inferior de la VVI, desde el músculo omohioideo superiormente hasta la clavícula inferiormente. El límite posterior es el borde posterior del ECM y el límite anterior es el borde lateral del ECM (25).
- Nivel V. Grupo del triángulo posterior (subniveles VA y VB): ganglios linfáticos a lo largo de la mitad inferior del nervio accesorio espinal y de la arteria cervical transversa. Los ganglios supraclaviculares se incluyen en este nivel. El límite posterior es el borde anterior del músculo trapecio, el límite anterior es el borde posterior del ECM, el límite inferior es la clavícula (25).
- Nivel VI. Compartimento anterior (central): se incluyen los ganglios pre y para traqueales, precricoides y peritiroideos, incluyendo los que siguen el trayecto del nervio laríngeo. El límite superior es el hueso hioides, el inferior es la muesca supraesternal, el lateral las arterias carótidas comunes y el posterior la fascia prevertebral (25).
- Nivel VII. Nódulos linfáticos del mediastino superior. Las metástasis en el nivel VII son consideradas metástasis regionales. El resto son metástasis a distancia (25). (Figura 22).

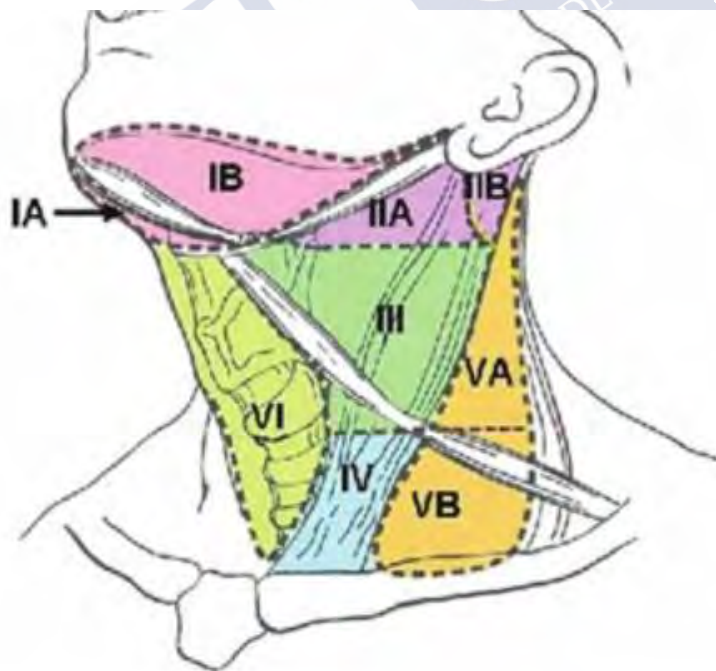


Figura 22: Niveles cervicales

### 1.8.2 Estadios TMN de labio y cavidad oral

Con el objetivo de proporcionar una información clara visualmente explicaremos la estadificación del CEOO sirviéndonos de las siguientes tablas (Tablas 4 a 16):

**Tabla 4: Estadios TMN de labio y cavidad oral**

<b>Txç</b>	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm, ≤5mm de profundidad de invasión (PDI)
<b>T2</b>	Tumor ≤ 2 cm, PDI > 5 mm y ≤ 10mm; o Tumor > 2 cm y < 4 cm y PDI ≤ 10 mm
<b>T3</b>	Tumor > 4 cm; o Cualquier tamaño con PDI > 10mm
<b>T4</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada: -Labio: el tumor invade la cortical del hueso o afecta al NDI, suelo de boca o piel de la cara (mentón o nariz). -Cavidad oral: el tumor invade sólo las estructuras adyacentes (hueso cortical de los maxilares o afecta a los senos maxilares o la piel de la cara). NOTA: la erosión superficial del hueso o de los alvéolos dentarios (sólo) por un tumor gingival primario No es suficiente para clasificar el tumor como T4.
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada El tumor invade el espacio masticador, las alas pterigoideas o la base del cráneo y /o afecta a la arteria carótida interna.

#### TUMOR PRIMARIO

**Tabla 5: Tamaño del tumor primario (T) en labio y cavidad oral**

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### GANGLIOS REGIONALES (cN)

**Tabla 6: Estadía cervical clínico en labio y cavidad oral**

<b>Nx</b>	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
<b>N0</b>	No se palpan adenopatías
<b>N1</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3cm o menos de diámetro mayor y EEN -
<b>N2</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral de más de 3cm pero menos de 6 cm de diámetro mayor y EEN-, O en múltiples ganglios ipsilaterales ninguno mayor de 6 cm de diámetro mayor y EEN -, O en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm de diámetro mayor, EEN-
<b>N2a</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro, EEN -
<b>N2b</b>	Metástasis ganglionares múltiples ipsilateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-
<b>N2c</b>	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-
<b>N3</b>	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN-; o metástasis en un ganglio ipsilateral EEN+, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN+
<b>N3a</b>	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN-
<b>N3b</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral EEN+, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN +



## GANGLIOS REGIONALES (pN)

Tabla 7: Estadía cervical patológico en labio y cavidad oral

<b>Nx</b>	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
<b>N0</b>	No se palpan adenopatías
<b>N1</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3cm o menos de diámetro mayor y EEN -
<b>N2</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor y EEN+, O entre 3 y 6 cm de diámetro mayor y EEN -, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-; O en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm de diámetro mayor, EEN-
<b>N2a</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral o contralateral de 3 cm o menos de diámetro, EEN +; o en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor y EEN-
<b>N2b</b>	Metástasis ganglionares múltiples ipsilateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-
<b>N2c</b>	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-
<b>N3</b>	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN-; o metástasis en un ganglio ipsilateral mayor de 3 cm de diámetro mayor y EEN+, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN+
<b>N3a</b>	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN-
<b>N3b</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral mayor de 3cm de diámetro mayor y EEN+, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN +

## METÁSTASIS A DISTANCIA

Tabla 8: Metástasis a distancia en labio y cavidad oral

<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

## FACTORES PRONÓSTICOS ESPECÍFICOS DE LA LOCALIZACIÓN

Son factores pronósticos específicos de la cavidad oral y labio los siguientes:

- Extensión extranodal
- Profundidad de invasión
- Márgenes de resección
- Peor patrón de invasión
- Invasión perineural
- Invasión linfovascular

## 1.8.3 Estadios TNM orofaringe VPH + P16 +

Para determinar positividad de P16 se requiere una expresión nuclear de intensidad mayor o igual a +2/+3 por técnicas de inmunohistoquímica y con una distribución de al menos el 75%.

## ESTADIOS TNM CLÍNICOS

Tabla 9: Estadios clínicos TNM orofaringe VPH + P16+

<b>Estadio I</b>	T0-T2	N0-1	M0
<b>Estadio II</b>	T0-T2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
<b>Estadio III</b>	T0-T4	N3	M0
	T4	N0-3	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## ESTADIOS TNM PATOLÓGICOS

Tabla 10: Estadios patológicos TNM orofaringe VPH+ P16+

<b>Estadio I</b>	T0-T2	N0-1	M0
<b>Estadio II</b>	T0-T2	N2	M0
	T3-T4	N0-1	M0
<b>Estadio III</b>	T3-T4	N2	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## TUMOR PRIMARIO (T)

Tabla 11: Tamaño tumoral (T) en orofaringe VPH + P16+

<b>T0</b>	No evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor de 2 cm o menos de diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm de diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor de más de 4 cm de diámetro mayor o con extensión a la cara lingual de la epiglotis
<b>T4</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o más allá de la mandíbula.

## GANGLIOS REGIONALES CLÍNICOS (c N)

Tabla 12: Estadiaje clínico cervical en orofaringe VPH + P16+

<b>Nx</b>	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	No metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Metástasis en uno o más ganglios ipsilaterales, ninguna mayor de 6 cm de diámetro mayor
<b>N2</b>	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral, ninguna mayor de 6 cm de diámetro mayor
<b>N3</b>	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor

## GANGLIOS REGIONALES PATOLÓGICOS (p N)

Tabla 13: Estadiaje cervical patológico en orofaringe VPH + P16+

<b>Nx</b>	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
<b>pN0</b>	No metástasis ganglionares regionales
<b>pN1</b>	Metástasis en 4 o menos ganglios linfáticos
<b>pN2</b>	Metástasis en más de 4 ganglios linfáticos

## METÁSTASIS A DISTANCIA

Tabla 14: Metástasis a distancia en orofaringe VPH + P16+

<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

## 1.8.4 Estadios TNM orofaringe P16 –

## ESTADIOS TNM

Tabla 15: Estadios TNM orofaringe P16-

<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio II</b>	T2	N0	M0
<b>Estadio III</b>	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
<b>Estadio IVA</b>	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
<b>Estadio IVB</b>	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
<b>Estadio IVc</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## TUMOR PRIMARIO (T)

Tabla 16: Tamaño tumoral orofaringe P16-

<b>Tx</b>	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor de 2 cm o menos de diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm de diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor de más de 4 cm de diámetro mayor o con extensión a la cara lingual de la epiglotis
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzad. El tumor invade la laringe, músculos linguales extrínsecos, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula.
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, apófisis ptericoides, nasofaringe lateral o base del cráneo o rodea la arteria carótida

GANGLIOS REGIONALES CLÍNICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS Y METÁSTASIS A DISTANCIA  
Igual en que cavidad oral y labios.

## FACTORES PRONÓSTICOS ESPECÍFICOS DE LA LOCALIZACIÓN

Son factores pronósticos en el carcinoma epidermoide de orofaringe los siguientes:

- Inmunodetección de p16
- Extensión extranodal

## 1.9 TRATAMIENTO

Existen dos modalidades terapéuticas en el tratamiento del CECC (228):

- Terapia única: se utiliza en el tratamiento de los estadios tempranos. Consiste en utilizar cirugía o radioterapia como tratamiento único.
- Terapia múltiple: se utiliza en el tratamiento de estadios avanzados. Consiste en la combinación de los diferentes tipos de tratamiento empleados: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Para el tratamiento del CEOO utilizamos las “NCCN (Nationnal Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology” (209).

### 1.9.1 Tratamiento quirúrgico

Consiste en la exéresis del tumor con márgenes de seguridad. Se debe planificar la resección, los márgenes y la reconstrucción. Tiene como ventaja el poder analizar la pieza entera y los márgenes quirúrgicos y como desventaja, las secuelas funcionales (228).

#### 1.9.1.1 Limitaciones de la cirugía

Existen determinadas localizaciones donde el pronóstico y el resultado funcional son peores, debido a la dificultad de obtener una resección con márgenes (229):

- Músculos pterigoideos, sobre todo si se asocian a trismus, si está afectada la fosa pterigopalatina o si existe una neuropatía craneal (229).

- Extensión a la base de cráneo (si existe erosión de las apófisis pterigoideas o del hueso esfenoides, ensanchando el agujero oval (229)).
- Extensión superior a la nasofaringe o profunda a la trompa de Eustaquio o paredes laterales de nasofaringe (229).
- Invasión (recubrimiento) de la arteria carótida común (229).
- Extensión directa al cuello hasta afectar la piel (229).
- Extensión a las estructuras mediastínicas, fascia prevertebral o vértebras (229).
- Presencia de metástasis subdérmicas (229).

En algunos de estos casos seleccionados la cirugía podría ser considerada.

#### 1.9.1.2 Resección del tumor primario

La resección del tumor primario de cavidad oral y orofaringe varía en extensión dependiendo de las estructuras afectadas. Es importante estar seguros de que se puede realizar con márgenes quirúrgicos libres de tumor. Si es posible se aconseja realizar una resección en bloque.

La disección cervical en continuidad es necesaria cuando hay una extensión directa del tumor primario en el cuello. En la cavidad oral y orofaringe, cuanto mayor sea el grosor del tumor, mayor es el riesgo de metástasis regionales y la necesidad de disección cervical.

La invasión perineural se debe sospechar cuando los tumores están adyacentes a nervios motores y sensitivos. El objetivo es una resección completa del tumor, por lo que si hay una invasión del nervio debe ser resecado.

En ocasiones es necesaria la resección marginal (parcial) o segmentaria de la mandíbula, cuando el tumor afecta al periostio. Si hay afectación de la medular ósea está indicado realizar una mandibulectomía segmentaria.

Si existe el entrenamiento y la técnica necesaria para realizar “transoral robotic surgery (TORS)”, sería recomendable (229).

#### 1.9.1.3 Márgenes

La resección tumoral en el CEOO se debe llevar a cabo con márgenes libres de enfermedad, de al menos 1 cm (205, 206). Estos márgenes deben ser evaluados en el momento de la resección por el patólogo. La obtención de márgenes libres es imprescindible para disminuir el riesgo de recidiva local (209) y por lo tanto aumentar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad (210, 211). Este tema fue abordado en el apartado 2.7.3.

#### 1.9.1.4 Reconstrucción

Se debe realizar según las técnicas convencionales y a elección del cirujano principal, dependiendo de sus habilidades técnicas y de su experiencia.

Si el defecto es pequeño se puede hacer un cierre directo. Si la situación no es esa podemos utilizar diferentes colgajos. Los clasificamos en:

1. Injertos libres: su viabilidad depende de la nutrición por contacto con el lecho receptor. Se usan para reconstruir defectos muy concretos en cuanto a tamaño. Pueden

ser de piel, mucosa, hueso, vasos o nervios. Los injertos óseos proporcionan células osteogénicas para la primera fase de regeneración ósea. Para cavidad oral se obtienen de cresta ilíaca, injertos costales, injertos craneales, de tibia o de hueso intraoral.

2. Colgajos pediculados: son colgajos adyacentes al defecto que se desea reconstruir y que reciben una irrigación vascular directa. Pueden ser:
  - a. Colgajos locales, como, por ejemplo, el colgajo palatino, de músculo masetero, bucinador, nasogeniano, cervical (de músculo infrahioideo, platisma o submental), frontotemporal, de músculo esternocleidomastoideo, de músculo temporal o de fascia temporoparietal.
  - b. Colgajos a distancia, como el deltopectoral, el de músculo serrato anterior, latissimus dorsi, trapecial o pectoral mayor.
3. Colgajos libres: son colgajos axiales cuyo pedículo se anastomosa mediante técnicas microquirúrgicas, tras la sección en el lugar de origen, a un nuevo pedículo en el defecto a cubrir. Los más utilizados en cabeza y cuello son el antebraquial, anterolateral del muslo y osteocutáneo de peroné.

#### 1.9.1.5 Manejo quirúrgico de los nervios craneales VII, X (incluyendo el nervio laríngeo recurrente), XI y XII.

Cuando el nervio es funcionante, hay que esforzarse en conservarlo a pesar de que no se alcancen márgenes adecuados, sin llegar a dejar tumor residual. Posteriormente, si se sospecha tumor residual microscópico, el paciente debe recibir tratamiento adyuvante postoperatorio con radioterapia o quimiorradioterapia. Si el nervio está directamente invadido o hay una parálisis prequirúrgica, se debe resear y si es posible realizar un injerto (229).

#### 1.9.1.6 Manejo del cuello

El tratamiento quirúrgico del cuello depende del estadiaje inicial del tumor. En general se suele hacer el vaciamiento cervical (VC) ipsilateral del lado de la resección. Se recomienda vaciamiento cervical bilateral cuando está afectada la base de la lengua o cuando el tumor sobrepasa la línea media. El tipo de VC (funcional o selectivo) (tabla 17) depende del estadiaje previo. La biopsia de ganglio centinela se recomienda como una herramienta de estadiaje para pacientes con CEO en estadios tempranos. Tiene una sensibilidad entre el 70 y 100% y una tasa de falsos negativos de 2,56-30%. Para la realización de BGC se seleccionan pacientes con un estadiaje clínico cervical negativo (mediante TAC, RM o ecografía). El tumor debe poder ser reseado con márgenes sin entrar en el cuello. Se recomiendan T1 y T2, con un espesor tumoral no mayor de 10mm. Se puede realizar la BGC en cuellos ya tratados.

**Tabla 17: Manejo cervical en función del estadiaje clínico cervical**

<b>N0</b>	Cavidad oral: al menos niveles I-III Orofaringe: al menos niveles I-IV BGC
<b>N1-N2a-c</b>	VC selectivo o funcional
<b>N3</b>	VC funcional

### 1.9.1.7 Manejo de la vía aérea

Tras una cirugía resectiva de cavidad oral u orofaringe existe el riesgo de fracaso respiratorio. Para la decisión de la realización de una traqueotomía en el CEOO de forma electiva se utilizan scores. Son un sistema de puntuación en el que se tienen en cuenta el tamaño tumoral, la localización, la morbilidad del paciente, el consumo de alcohol y el estado de la radiografía de tórax (230-232).

## 1.9.2 Radioterapia

La radioterapia es una modalidad importante y potencialmente curativa para los cánceres de cabeza y cuello. Para muchos sitios primarios dentro de la cabeza y el cuello, la RT produce mejores resultados funcionales que la cirugía y, por lo tanto, a menudo se prefiere para la enfermedad localizada. Para lesiones locorregionales avanzadas, la RT se usa a menudo en combinación con la quimioterapia como un enfoque definitivo para preservar la función del órgano, o después de la cirugía como adyuvante.

Su mecanismo de acción tiene dos vías: daña de forma directa los elementos críticos de la célula (ADN, membrana celular) y también de forma indirecta, por ejemplo, daña el ADN mediante la producción de radicales libres (228, 233). Tiene efecto sobre las células tumorales cuando están en proceso de mitosis, por eso la mayoría de los tumores no muestran una reducción inmediata después de comenzar la RT. Los tumores radiosensibles comienzan a reducirse en unos pocos días, pero la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello pueden tardar semanas en disminuir el volumen. Existen varios factores que determinan la sensibilidad de un tumor a la radioterapia:

- Los tumores grandes tienen un mayor centro hipóxico y son por tanto menos sensibles a la radioterapia al liberar menos radicales libres.
- Los tumores más vascularizados son más sensibles a la radioterapia, porque así lo son las células oxigenadas. Son por tanto más sensibles los tumores exofíticos que los infiltrativos y ulcerados.
- La muerte celular ocurre durante la proliferación por lo que los tumores de crecimiento rápido son más sensibles.
- Las células son más radiosensibles durante la mitosis y la fase G1 tardía y S temprana.

Se indica como tratamiento primario en el CECC generalmente para estadios tempranos de carcinomas epidermoides glóticos, de hipofaringe y nasofaringe. Como tratamiento complementario se utiliza en casos avanzados (228).

Esta técnica tiene un mejor acceso a aquellos tumores con peor exposición de cara al abordaje quirúrgico y genera menores secuelas funcionales. Como desventajas destacamos un mayor tiempo de tratamiento, menor respuesta, contraindicación para un segundo ciclo de radioterapia en caso de recidiva y dificultad para detectar las recidivas y para delimitar los márgenes en caso de necesitarse cirugía de rescate, además de mayor morbilidad (228).



La RT para los cánceres de cabeza y cuello puede administrarse mediante una fuente de haz externa o, rara vez, mediante braquiterapia, que usa implantes intersticiales o técnicas intracavitarias. La elección de la técnica depende del sitio del tumor y el objetivo de la terapia.

#### 1.9.2.1 Radioterapia externa

Las formas más utilizadas de radiación ionizante son los fotones de alta energía (es decir, los rayos X) y los electrones, ambos producidos por aceleradores lineales. El fraccionamiento consiste en dividir la dosis total de radiación con el objetivo de administrar una dosis elevada en el tumor preservando el tejido normal adyacente. Mediante el fraccionamiento se consiguen varios objetivos:

- Permite a las células continuar en su ciclo celular hacia los estados en donde son más radiosensibles.
- Permiten la reoxigenación de las células y aumentan la radiosensibilidad.
- Permiten el crecimiento de las células tumorales de su estado latente.
- Permiten la reparación del tejido normal.

Existen diferentes métodos (228, 233).

- Fraccionamiento convencional: de 180 a 200 cGy por fracción, una sesión al día, cinco días a la semana durante 6-7 semanas.
- Hiperfraccionamiento: se aplica menor dosis por fracción, cada 8-12 horas, dando una dosis total superior a la del fraccionamiento convencional. Disminuye los efectos secundarios tardíos (234). Existe un mayor control local en pacientes menores de 50 que con la radioterapia convencional (HR 0,78, IC95% 0,65-0,94) (234).
- Fraccionamiento acelerado estándar: indicado en tumores de muy rápido crecimiento. Se basa en el concepto de acortar el tiempo de tratamiento global, para evitar la reproducción de clones tumorales. Disminuye la duración del tratamiento y aumenta la dosis por fracción con la misma dosis que el fraccionamiento convencional. Como consecuencia aumenta los efectos secundarios agudos y disminuye los tardíos.

Según la revisión de Cochrane de 2010 (234), que compara radioterapia convencional con radioterapia hiperfraccionada y radioterapia acelerada, encuentran un beneficio del 3,4% (HR 0,92, IC95% 0,86-0,97, p 0,003) comparando la radioterapia hiperfraccionada con la convencional. Este beneficio fue mayor con la radioterapia hiperfraccionada (8% a los 5 años) en comparación con la radioterapia acelerada (2%).

- Hiperfraccionamiento acelerado: aumenta la frecuencia de las dosis, disminuye la duración del tratamiento y aumenta la dosis total.
- IMRT (radioterapia de intensidad modulada): utiliza un haz de radiación no uniforme para maximizar la liberación de radiación al volumen planificado mientras se minimiza la radiación del tejido normal que lo rodea (235). Con la introducción del arco modulado de terapia volumétrica se permite administrar la misma dosis de forma más rápida. Existen estudios que demuestran que reduce los efectos secundarios, especialmente la xerostomía en comparación con los métodos antiguos, incluso en combinación con quimioterapia (236-238).



- La radioterapia guiada por imagen (IGRT) es una técnica que complementa la IMRT. Permite reducir los márgenes necesarios para asegurar el tratamiento del volumen tumoral completo. Utiliza imágenes de alta resolución para guiar la radiación liberada inmediatamente antes de cada tratamiento.
- Radioterapia adaptativa guiada por imagen (IGART): es un refinamiento de la IGRT. Permite ajustar el tratamiento a los cambios de volumen del tumor durante el tratamiento (239). Es muy útil cuando ha habido cambios anatómicos importantes en el paciente como por ejemplo pérdida de peso, reducción del volumen tumoral o cambios del tejido normal (240-242).
- Radioterapia corporal estereotáctica: consiste en administrar altas dosis de radioterapia entre 1 y 5 fracciones a dianas concretas, permitiendo un buen control local. Es más efectiva en tumores pequeños y se tolera bien por el pequeño volumen a tratar. Es especialmente útil en las recidivas del CECC que han recibido previamente radioterapia y donde la radioterapia convencional está limitada (243). Si añadimos cetuximab a este tratamiento se mejora el control local. Un estudio demuestra su superioridad frente a la IMRT en casos que necesitan re- irradiación (244).

Las indicaciones de la radioterapia como tratamiento inicial son (245):

- Tumor irresecable
- Estadios pequeños en pacientes con alto riesgo quirúrgico

Las indicaciones de la radioterapia como tratamiento complementario son (246):

- Existencia de márgenes afectos tras la resección
- Invasión vascular y perineural
- p T3 o p T4
- tumor pobremente diferenciado o indiferenciado
- Afectación ganglionar (más de un ganglio o invasión extracapsular del mismo).
- WPOI >5

La radioterapia preoperatoria permite reducir la masa tumoral, convirtiendo masas inoperables en operables, reduciendo las zonas de resección e incluso tener un resultado curativo (preservación de órgano). Por otra parte, aumenta la dificultad quirúrgica y las complicaciones postoperatorias.

La radioterapia postquirúrgica permite esperar un tiempo prudencial antes de ser administrada, para la curación de la zona operada. Mejora el control local. Se necesitan dosis más altas de radiación debido a la hipoxia tisular y a que la enfermedad microscópica se encontrará en las zonas cicatriciales, con menor vascularización.

#### 1.9.2.2 Braquiterapia

Consiste en la aplicación de la radiación directamente en un tumor o en su región. Se puede realizar una implantación permanente de la fuente radioactiva o de forma temporal. La localización donde más frecuentemente se usa es el labio (247). Se puede aplicar como tratamiento único o combinada con radioterapia externa (248-250).

El principal efecto secundario es la toxicidad radioinducida. Puede ser variable, tanto en su intensidad como en su extensión. Se dividen en agudos, asociados a tejidos de crecimiento rápido y tardíos, en los tejidos de crecimiento lento.

- Agudos: Mucositis, dermatitis, alteración del gusto, disminución del flujo y viscosidad salivar, etc.
- Tardíos: Alopecia, sequedad de piel, fibrosis, linfedema, heridas, disminución del parénquima salivar, trismus, anquilosis, pérdida dental, necrosis ósea, de tejidos blandos, cartilaginosa, etc.

### 1.9.3 Quimioterapia

La quimioterapia en el CECC se indica generalmente como tratamiento paliativo cuando existe enfermedad diseminada, recidiva tumoral irresecable, o cuando se realiza un tratamiento combinado con radioterapia para la preservación de órgano (laringe, esófago, nasofaringe, lengua) (228).

Ofrece mejores resultados en aquellos tumores con un índice de crecimiento rápido y/o diseminación a distancia temprana. El carcinoma epidermoide tiene una fracción de crecimiento baja (25%), por eso responde peor a la quimioterapia. Sin embargo, como agregado a la radioterapia y la cirugía, se asocia con una mejor supervivencia general.

#### INDICACIONES DE QUIMIOTERAPIA

- CECC irresecable.
- Tratamientos de preservación de órgano.
- Recidivas y enfermedad metastásica a distancia (228).

#### ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Existen diferentes maneras de combinar la quimioterapia con la radioterapia y la cirugía, en función básicamente del orden en el que se administra con respecto a ellas:

- Neoadyuvante: se utiliza previamente al tratamiento local. Permite reducir el tamaño tumoral o incluso eliminar la enfermedad. El fármaco tiene mayor capacidad de penetración en el tumor dado que la vascularización no ha sido alterada por la radioterapia o la cirugía. Se utiliza para la preservación de órgano. La principal desventaja que presenta es que genera mayor dificultad para diferenciar los márgenes tumorales de cara al tratamiento radioterápico o quirúrgico. Favorece el control local y a distancia, la toxicidad es baja y aporta información pronóstica (cuanto mejor sea la respuesta, mejor es el pronóstico). Además, aumenta el número de complicaciones porque debilita al paciente.

Múltiples ensayos clínicos han establecido las combinaciones de cisplatino, fluoracilo y un taxano como las preferidas en esta modalidad. El cisplatino ( $100\text{mg}/\text{m}^2$ )/día y el fluoracilo ( $1000\text{mg}/\text{m}^2$ )/día en una infusión continua durante 24 horas durante 5 días, cada tres semanas dan lugar a altos índices de respuesta completa y mejor supervivencia comparado con dos ciclos de cisplatino y bleomicina o dos ciclos de cisplatino con infusiones cortas de fluoracilo (251). Si además se le añade un taxano

(docetaxel, paclitaxel) aumenta la eficacia junto con la radioterapia sola o con la radioquimioterapia (252), (253).

Según una revisión de Cochrane en 2011 existe un aumento de supervivencia global en comparación con el tratamiento locorregional solo entre el 8 y el 20%.

- Concomitante: se administra al mismo tiempo que la radioterapia, de forma continua o intermitente. Tiene un efecto sinérgico junto con la radioterapia, dado que sensibiliza las células tumorales y aumenta la eficacia de la misma. Por otra parte, aumenta los efectos secundarios (mucositis, infección, desnutrición). La quimioterapia inhibe la capacidad de reparación celular y evita que se recuperen de la radiación. Además, consigue una sincronización del ciclo celular de las células y aumenta la eficacia de ambas terapias. Las células resistentes a un tipo de terapia serán sensibles a otro tipo. Finalmente, la reducción del tumor con la radiación mejora la liberación del fármaco quimioterápico y aumenta su eficacia. Existen varios esquemas:
  - Monoquimioterapia con radioterapia de ciclo continuo
  - Poliquimioterapia con radioterapia de ciclo partido
  - Quimioterapia alternante con radioterapia

En los tratamientos de preservación de órgano según diferentes estudios se encuentran resultados ventajosos frente a la radioterapia sola.

Parece que el beneficio se relaciona con la edad, siendo menor en adultos mayores. El metaanálisis MACH-NC encuentra beneficiosos los tratamientos con platinos (254). La eficacia del platino es dosis dependiente. El carboplatino es el fármaco de elección en pacientes con buen estado general que no recibieron quimioterapia de inducción con cisplatino. Es aceptado, además, aunque menos efectivo, si el cisplatino está contraindicado. Como tercera opción está el cetuximab. Los pacientes mayores con importante comorbilidad no son buenos candidatos para la quimiorradioterapia concomitante. En los pacientes con tumores irresecables, existe evidencia de que la quimiorradioterapia concomitante o alternada se asocia con una mejoría en la supervivencia en comparación con la radioterapia sola de un 10 a un 22% (255).

- Adyuvante: se administra tras un tratamiento primario para el control de la enfermedad microscópica. Mejora la supervivencia. Está indicada en los siguientes supuestos:
  - Enfermedad localmente avanzada
  - Adenopatías múltiples positivas
  - Extensión extracapsular
  - Afectación de márgenes
  - Recidiva

Se ha comparado afatinib, un inhibidor irreversible del EGFR, con placebo como tratamiento adyuvante en pacientes libres de enfermedad tras ser tratados de un CECC locorregionalmente avanzado con quimiorradioterapia o quimiorradioterapia seguida de cirugía. No se encontraron diferencias en la supervivencia (256). Según una revisión de Cochrane de 2011(255) la quimioterapia adyuvante postquirúrgica se asocia a una mejoría de la supervivencia global.

#### AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

No hay pruebas suficientes para identificar qué tratamientos o que esquemas terapéuticos son los más efectivos. (255).

- Cisplatino: es un metal pesado que actúa como agente alquilante uniendo covalentemente ADN y ARN. Como tratamiento único es el mejor en las recidivas de CECC. Se usa de forma combinada habitualmente en tratamientos neoadyuvantes, adyuvantes y concomitantes. Sus principales efectos secundarios son las náuseas, nefrotoxicidad, neuropatía periférica, ototoxicidad, alteraciones electrolíticas y anorexia.
- Carboplatino: actúa de forma similar al cisplatino. Se usa normalmente combinado con un taxol. Se tolera mejor que el cisplatino, con menos nefrotoxicidad, náuseas, neurotoxicidad y ototoxicidad.
- 5 FU (5 fluoracilo): es un antimetabolito que inhibe la formación de ADN en la fase S uniéndose a la timidilato sintetasa y bloqueando la conversión de uridina a timidina. Sus principales efectos secundarios son las náuseas, mucositis, diarrea, alopecia, mielosupresión y toxicidad cardíaca. Las indicaciones son las mismas que las del cisplatino, con el que se combina frecuentemente.
- Metotrexato: al igual que 5FU bloquea la formación de ADN en la fase S uniéndose a la dihidrofolato reductasa. Sus principales efectos secundarios son la supresión de la médula ósea, alteraciones gastrointestinales, mucositis, alopecia, dermatitis, nefrotoxicidad, teratogenicidad y pneumonitis intersticial. Es el fármaco estándar para el tratamiento paliativo de las recidivas.
- Leucovorina (ácido tetrahidrofólico): se usa como agente de rescate.
- Taxanos (paclitaxel y docetaxel): previenen la reorganización microtubular. Sus principales efectos secundarios son la neutropenia, alopecia y mucositis. Se usan en enfermedad recidivante y como sensibilizadores a la radioterapia.

#### 1.9.4 Ensayos clínicos

Cuando se han agotado todas las opciones anteriores, se puede intentar tratar al paciente con tratamientos en fase de ensayo clínico (228).

- Fase I: definen la dosis máxima tolerada del tratamiento.
- Fase II. Define la eficacia del tratamiento y la toxicidad.
- Fase III: ensayos aleatorizados, prospectivos que evalúan el tratamiento nuevo comparándolo con el tratamiento estándar.

#### 1.10 SEGUIMIENTO

El seguimiento del CEOO se debe realizar cada mes el primer año postoperatorio, cada dos meses los dos siguientes años, cada tres meses a partir del tercer año, cada 6 meses tras el cuarto año y anualmente tras el quinto año.

Es importante insistir en el cese de los hábitos tóxicos, sobre todo alcohol y tabaco.

Se recomienda realizar radiografías de tórax anualmente y considerar TAC para el control del tumor primario en función del riesgo de recidiva (228).

### 1.11 PRONÓSTICO

La supervivencia global a cinco años del CECC según Pasha (228) es menor del 40%, con una mortalidad por fracaso del control locorregional del 20-30%, por enfermedad metastásica del 10-20% y por segundos tumores primarios un 10-20%. En estadios tempranos (I y II), la supervivencia aumenta hasta el 70-90%. Existe controversia con respecto a estos datos. Basándose en la estadística de la SEER la supervivencia a los cinco años del CEOO es del 65,3%. Es superior a la supervivencia global recogida en la base de datos INHANCE, del 54,6% (257)

Las condiciones basales del paciente y patología concomitante son responsables de la mortalidad del 30-50% en estadios tempranos y del 10-15% en estadios tardíos.





## **2. JUSTIFICACIÓN**







## 2 JUSTIFICACIÓN

El carcinoma epidermoide oral es la quinta o sexta enfermedad neoplásica en frecuencia en el mundo occidental, dependiendo de las series de casos publicadas. Su desarrollo depende de factores genéticos, de la capacidad de defensa del huésped y de factores ambientales, dentro de los que destacamos la exposición a carcinógenos. Existen diferentes factores pronósticos que ya han sido explicados en el apartado “INTRODUCCIÓN”.

Todos estos factores de riesgo han sido evaluados en la literatura, pero no se ha desarrollado un método para cuantificar la relación directa con la supervivencia, para poder llevar a cabo decisiones terapéuticas óptimas, sobre todo en los casos avanzados o de cancerización de campo. Por eso es necesario el análisis de las poblaciones y de sus características específicas para poder esclarecer las vías de ataque a la enfermedad, sobre todo desde el punto de vista de la prevención, y una vez que se contrae, desde el punto de vista del manejo terapéutico multidisciplinar.

Analizaremos los factores de riesgo y la evolución de esta enfermedad en pacientes jóvenes, en los que los factores de riesgo clásicos no han tenido tiempo de actuar, y que nos permitirán con el tiempo dilucidar causas subyacentes desconocidas a día de hoy en relación a esta enfermedad.

Los intervalos de tiempo hasta el diagnóstico y de hospitalización son otro factor poco abordado en la literatura y que tiene importantes implicaciones pronósticas. Enfatizamos sobre él en este trabajo con el objetivo de destacar su relevancia y poder dar una base objetiva a la necesidad de crear vías de canalización rápida de los pacientes a servicios de oncología de cabeza y cuello para su pronto diagnóstico y tratamiento.

Los márgenes quirúrgicos son un tema ampliamente estudiado, pero con muchos matices que aún a día de hoy son controvertidos. No existe una definición universal de margen quirúrgico ni una actitud firme a seguir cuando nos encontramos márgenes próximos o afectados.

Por todo ello creo que el análisis de estos factores en nuestra muestra poblacional nos permitirá dilucidar muchos de estos matices controversiales, además de estudiar las características específicas de nuestra población.



### **3. OBJETIVOS**





### 3 OBJETIVOS

#### PRINCIPAL

Estudio de supervivencia y riesgo de recidiva en la población de pacientes con carcinoma epidermoide oral y de orofaringe en el área sanitaria de A Coruña entre 1995 y 2016.

#### SECUNDARIOS.

- Análisis del espectro epidemiológico del carcinoma epidermoide oral en pacientes jóvenes en nuestro medio.
- Determinar la influencia de los intervalos de tiempo transcurrido entre los diagnósticos y hospitalización en la supervivencia del carcinoma epidermoide oral.
- Determinar la influencia de los márgenes quirúrgicos tras la resección del carcinoma epidermoide oral y de orofaringe en la supervivencia y en el riesgo de recidiva.
- Determinar el grado de contracción de los márgenes quirúrgicos de tejido sano que rodean el tumor una vez que se realiza la resección.







## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**





## 4 MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 ÁMBITO

Este estudio ha sido realizado utilizando datos referentes a pacientes tratados en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial de la estructura organizativa de gestión integrada de A Coruña (EOXI A Coruña). Nuestro servicio ofrece atención tanto a la población del área sanitaria de A Coruña como a la de las áreas sanitarias de Lugo y Ferrol, dentro de la comunidad autónoma de Galicia. En total, damos servicio a 1.100.000 habitantes. Entre las patologías que tratamos se incluye el carcinoma epidermoide de la cavidad oral y orofaringe. Aproximadamente, 50 pacientes son intervenidos cada año en nuestro servicio por un carcinoma epidermoide oral, incluyendo en esta cifra sólo los tumores primarios.

### 4.2 PERÍODO

La recopilación de pacientes y muestras se inició en enero de 1995 y el último paciente fue incluido en diciembre de 2015. El seguimiento de los pacientes se dio por finalizado el 1 de abril de 2019.

### 4.3 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes intervenidos de carcinoma epidermoide oral y orofaringe de 1995 a 2015..

### 4.4 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionaron pacientes remitidos a nuestro servicio por presentar carcinomas epidermoides en la cavidad oral, labio inferior u orofaringe. Se les informó verbalmente de que se podrían usar sus datos y sus muestras para estudios futuros. Se les entregó un consentimiento informado del que llevaron copia

#### 4.4.1 Criterios de inclusión

Presentar un carcinoma epidermoide en cualquiera de las siguientes localizaciones:

- Labio inferior.
- Cavidad oral.
- Orofaringe.

Haber recibido como tratamiento primario en nuestro centro la cirugía.

#### 4.4.2 Criterios de exclusión

No cumplir con alguno de los criterios de inclusión citados anteriormente.

#### 4.5 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se considera necesario un tamaño muestral de 528 pacientes para estimar la supervivencia global con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%. Este tamaño permitirá estimar un riesgo relativo igual o superior a 1,3 asumiendo una proporción del 50% de expuestos y un 10% de censura. A su vez, esta muestra permitirá detectar un riesgo de igual magnitud en cuanto a la supervivencia específica y supervivencia libre de recidiva.

#### 4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo con los programas IBM SPSS Statistics 24.0 y EPIDAT 3.1. El análisis de supervivencia y de riesgos competitivos se realizó mediante los paquetes “cmprsk” y “survival” disponibles en el software R v 3.5.1.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables recogidas en el estudio: las cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  dt, mediana y rango y las cualitativas se expresaron como frecuencia (n) y porcentaje con la estimación del correspondiente intervalo de confianza del 95 %.

La comparación de medias entre dos grupos se realizó mediante la prueba T de Student o test de Mann-Whitney. Entre más de dos grupos se realizó mediante la prueba ANOVA o test Kruskal-Wallis tras la comprobación de normalidad utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov.

La asociación entre variables cualitativas se estimó por medio del test estadístico Chi-cuadrado o test de Fisher.

La supervivencia global de los pacientes se determinó utilizando la metodología de Kaplan-Meier y se presentó la mediana de supervivencia junto con el intervalo de confianza correspondiente. La comparación de las curvas de supervivencia entre grupos se realizó a través de la prueba de rangos logarítmicos. El análisis de la supervivencia libre de recidiva se hizo de forma similar al análisis de la supervivencia global.

También se utilizaron modelos para ajustar los factores que pudiesen influir en la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide oral y de orofaringe. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox. La hipótesis de proporcionalidad de riesgos se contrastó mediante el estudio de los residuos de Schoenfeld para cada variable incluida en el modelo.

## 4.7 DEFINICIÓN Y CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

### 4.7.1 Variables demográficas

- Edad: Variable cuantitativa expresada en años. Se toma desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de biopsia con sospecha de carcinoma epidermoide.
- Sexo: Variable cualitativa dicotómica (varón y mujer).

### 4.7.2 Intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento

- Fecha en que el paciente nota el primer síntoma
- Fecha en que se toma una biopsia para la filiación de la lesión.
- Fecha de tratamiento: fecha en que se realiza la cirugía
- Fecha de ingreso hospitalario
- Fecha de alta hospitalaria
- Fecha de diagnóstico de la recidiva: momento en que se confirma mediante biopsia o prueba radiológica.

A partir de estas fechas se generan las variables:

- Tiempo de diagnóstico por especialista: desde que el paciente nota el primer síntoma hasta la fecha de biopsia.
- Tiempo hasta el tratamiento: desde la fecha de la biopsia hasta la fecha de la cirugía
- Tiempo de ingreso: desde la fecha de ingreso hasta la fecha de alta hospitalaria
- Tiempo de recidiva: desde la cirugía hasta que se diagnostica la recidiva.

### 4.7.3 Variables relacionadas con los factores etiológicos

- Tabaco: recogemos diferentes variables en relación a este factor de riesgo:
  - Clasificamos al paciente como fumador, ex - fumador o no fumador. Variable politómica cualitativa.
  - Tiempo de exposición al tabaco, expresado en años, porque es el dato que aportan los pacientes en la mayor parte de las historias clínicas. Variable cuantitativa.
  - Número de unidades al día. Variable cuantitativa.
- Alcohol: al igual que en el factor de riesgo tabaco, se recogen varias variables:
  - Clasificamos al paciente como bebedor, ex-bebedor o no bebedor. Variable politómica cualitativa.



- Tiempo de exposición al alcohol, expresado en años, porque es el dato que aportan los pacientes en la mayor parte de las historias clínicas. Variable cuantitativa.
- Cantidad, expresada en gramos /día. Variable cuantitativa. Utilizamos como referencia la "Guía de referencia para abordar el uso del alcohol" emitida por la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria en el año 2000. En ella se considera que una unidad de bebida estándar (UBE) equivale a 10 gramos de alcohol puro. (Tabla 18,19).

**Tabla 18: Unidades de bebida estándar**

1 UBE	2UBE
200 ml de cerveza (caña o quinto)	1 copa decoñac (50ml)
100ml de vino (vaso pequeño)	1 combinado (50ml)
50ml de vino generoso (jerez)	1 vermut (100ml)
50ml cava (1copa)	1 whisky (50 ml)
25ml de licor (carajillo)	

**Tabla 19: Unidades de bebida según el tipo de bebida**

Tipo de bebida	VOLUMEN	Nº UNIDADES
Vino	1 vaso (100cc)	1
	1 litro	10
Cerveza	1 caña (200cc)	1
	1 litro	5
Copas	1 copa (50ml)	2
	1 carajillo (25ml)	1
	1 combinado (50ml)	2
Jerez, cava, vermut	1 litro	40
	1 copa (50ml)	1
	1 vermut(100ml)	2

#### 4.7.4 Variables relacionadas con el tumor y con la clínica asociada:

Son las características que definen al tumor:

- Localización del tumor primario: variable cualitativa politómica. Recogemos las siguientes localizaciones: paladar duro, paladar blando, lengua móvil, base de lengua, labio superior, labio inferior, comisura labial, suelo de boca, fosa nasal, intraóseo, amígdala, pilar amigdalino, pared lateral faríngea, úvula, mucosa yugal, piel, triángulo retromolar, encía maxilar dentada, encía maxilar edéntula, encía mandibular dentada y encía mandibular edéntula.
- Características clínicas del tumor (variable cualitativa politómica): lesión exofítica, ulcerada, mixta (si tiene componentes exofíticos y ulcerativos), superficial o si infiltra en profundidad.
- Tamaño tumoral: variable cuantitativa expresada en centímetros. Se recoge el diámetro mayor. Además, se clasifica en grupos según su tamaño (T).

#### 4.7.5 Relacionados con el análisis anatomopatológico:

- Estado de los márgenes quirúrgicos (variable cualitativa politómica). Se clasifican en cuatro situaciones:

- Afectación microscópica, cuando se analiza al microscopio y se ven células tumorales en el margen de resección,
- A menos de 5 mm del margen del tumor
- A más de 5 mm del margen del tumor (margen óptimo)
- Estadíaje patológico:
  - T: Clasificación en grupos según el tamaño del tumor.
  - Estadíaje cervical
    - Número de ganglios homolaterales afectos
    - Número de ganglios contralaterales afectos
  - Estadio global: que se clasifica en estadio I, II, III, IVA o IVB según las combinaciones que presentamos anteriormente del T y el N.
- Espesor tumoral: variable cuantitativa expresada en milímetros.
- Invasión microvascular (variable cualitativa dicotómica: si/no) y tipo de invasión microvascular (variable cualitativa politómica). La invasión microvascular puede ser linfática, venosa, arterial o las diferentes combinaciones de las tres.
- Infiltración perineural: variable cualitativa dicotómica que se expresa como si o no.
- Grado de diferenciación (variable cualitativa politómica): puede ser: bien diferenciado, moderadamente diferenciado o escasamente diferenciado.
- Grado de reacción inflamatoria (variable cualitativa politómica): nula o leve, moderada o intensa, en función del número de células inflamatorias que se encuentran alrededor del tejido tumoral.
- Número de mitosis por campo, en una ampliación de 40. Variable cualitativa.
- Invasión extracapsular ganglionar (variable cualitativa dicotómica: si/no).

#### **4.7.6 Relacionadas con el tratamiento de los márgenes**

- Tratamiento del margen quirúrgico: variable cualitativa dicotómica: si/no.
- Tipo de tratamiento (variable cualitativa politómica): ampliación quirúrgica, radioterapia, o no tratamiento

#### **4.7.7 Seguimiento postoperatorio del tumor:**

- Persistencia (variable cualitativa dicotómica: si/no). Cuando en el transcurso de tres o menos meses del tratamiento primario hay evidencia del tumor.
- Recidiva (variable cualitativa dicotómica: si/no): Se produce cuando hay evidencia de células tumorales en un período mayor de tres meses, pero menor de tres años y a menos de 2 cm de distancia del tumor primario.

- Segundo tumor primario (variable cualitativa dicotómica): cuando aparece tres años después del primario o a dos o más centímetros del mismo. Del mismo se recogen los siguientes datos:

De las tres situaciones anteriores se recoge la fecha de confirmación

#### **4.7.8 Estado final del paciente**

Variable cualitativa politómica: vivo sin tumor, vivo con tumor, muerto por tumor, muerto por otra causa.

#### **4.7.9 Fecha de último contacto:**

Fecha de muerte en caso de defunción o de último contacto médico.

### **4.8 ANÁLISIS DE UNA SUBMUESTRA DE LA POBLACIÓN PRINCIPAL PARA ESTUDIO DE LA REDUCCIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS**

El objetivo de este trabajo fue analizar la reducción del margen quirúrgico una vez que se realizó la resección, al que contribuyó el efecto de la electrocoagulación, para poder tener una idea aproximada del margen real obtenido previamente al análisis en formol de la pieza.

Se realizó un análisis estadístico usando SPSS para Windows. Se realizó un test chi-cuadrado de independencia para relacionar variables categóricas y binarias. Se incluyeron en este estudio un total de 23 pacientes de la muestra anterior de los que se estudian 86 márgenes mucosos.

Diseñamos un protocolo para selección de casos y estudio de la reducción de la longitud del margen quirúrgico.

1. En el Comité de Tumores se decidía qué paciente entraba en el proyecto.
2. El cirujano principal con la colaboración de 1º y 2º ayudante marcaba los límites de la resección con rotulador o tinta china (Se marcaban con una grapa los puntos desde los cuales se iba a medir los márgenes previamente a la resección para poder medir en los mismos sitios una vez que se extraía la pieza. Estas marcas debían ser incluidas en la resección a ser posible, o si no marcadas inmediatamente después de la resección (menos fiable) (Figura 23).



**Figura 23: Definición de los márgenes y del tumor intraoperatoriamente y tras la exéresis quirúrgica. Imagen obtenida del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial de Coruña**

3. Se realizaron mediciones bajo la lupa con la colaboración del anatomopatólogo. La muestra intraoperatoria se extrajo perpendicular al centro del tumor.
4. Se excluyeron aquellos márgenes que por su localización anatómica no nos permitían realizar una medición fiable o que no se veían claros tras la valoración con la lupa.
5. Se consideró necesario un tamaño muestral de 90 márgenes para estimar un 40 % de retracción (definir como es) con una seguridad del 95% y una precisión  $\pm 11\%$ .

Se agruparon los márgenes en función del tipo de mucosa al que pertenecían:

-Mucosa de revestimiento: La mucosa de revestimiento cumple función de protección. El tipo de epitelio es no queratinizado, con un corion laxo o semilaxo y submucosa bien definida. Es distensible y se adapta a la contracción y la relajación. El número de capas del epitelio es mayor que el de la mucosa masticatoria, siendo escasas las crestas epiteliales y las papilas del tejido conectivo. Se encuentra principalmente en mejillas, labios, cara inferior del labio, paladar blando, cara ventral de lengua y suelo de boca

-Mucosa masticatoria: Este tipo de mucosa está sometida a fuerzas intensas de fricción y presión originadas en el impacto masticatorio. Suele estar fijada al hueso y no experimenta estiramiento. Este tipo de mucosa es típico de la encía y el paladar duro. El tipo de epitelio es queratinizado o paraqueratinizado, con numerosas crestas en particular en las encías, y con corion semidenso o denso. Carece de submucosa en la encía, pero está presente en la parte lateral del paladar duro, donde se encuentra tejido adiposo y glándula.

-Mucosa especializada: Recibe este nombre porque aloja botones gustativos intraepiteliales, que se localizan en el epitelio de la cara dorsal de la lengua.

## 4.9 MÉTODO BIBLIOGRÁFICO

Previamente a empezar el estudio, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema a tratar, utilizando para ello las bases de datos Pubmed y Teseo. La búsqueda estuvo centrada en los términos “carcinoma epidermoide oral”, “epidemiología”, “márgenes quirúrgicos”, “pacientes jóvenes”. La recuperación de las distintas referencias encontradas con esta búsqueda se hizo a través del Departamento de Biblioteca del EOXI A Coruña. De esta forma se recopilaron más de 500 referencias, de las que se seleccionaron las más relevantes. Esta búsqueda bibliográfica se ha ido actualizando repetidamente durante el tiempo que ha durado este estudio, incorporando así nuevas referencias a la lista recopilada inicialmente. Para la enumeración de las referencias bibliográficas y su estructuración se utilizó el estilo Vancouver.

## 4.10 ASPECTOS ÉTICO- LEGALES

El desarrollo del proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y sucesivas ratificaciones sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; y el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho el 4 de abril de 1997, ratificado por España el 23 de julio de 1999 (Boletín Oficial del Estado de 2000) y sucesivas actualizaciones.

La investigadora estaba familiarizada con el protocolo y con la recogida de datos. Se mantuvieron los documentos esenciales para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recogidos. Los archivos maestros se constituyeron al principio del estudio, se mantuvieron durante su realización y se conservaron conforme a la normativa aplicable. El Comité de Ética de Investigación (CEI) revisó toda la documentación del estudio pertinente con el fin de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes. El estudio sólo se realizó en el centro donde obtuvo la autorización del CEI.

La investigadora participantes en este estudio se comprometió a que todo dato recogido de los sujetos a estudio fuese separado de los datos de identificación personal garantizando la confidencialidad de los participantes en la investigación y respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de esta ley, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica, así como el Decreto 164/2013, de 24 de octubre, de modificación del Decreto 29/2009.

Los datos de los pacientes fueron recogidos por el investigador principal en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD estaba codificado, protegiendo la identidad de los participantes.

Teniendo en cuenta el carácter retrospectivo del estudio, el elevado tamaño muestral, la naturaleza de la enfermedad a estudio, y la posibilidad de que un número significativo de pacientes se encontrasen en seguimiento por otros Servicios diferentes al de Maxilofacial o hayan fallecido, la obtención del consentimiento informado por parte de los participantes supondría un esfuerzo difícilmente asumible. El equipo investigador se comprometió a



garantizar en todo momento, tal como se muestra en el documento de Compromiso del Investigador Principal, el cumplimiento de la legislación vigente y las normas de buena práctica en materia de confidencialidad y protección de datos

#### **4.11 CONFLICTOS DE INTERÉS**

No hay conflictos de interés por parte del autor en relación a esta tesis doctoral.

#### **4.12 APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA**

Antes de comenzar con la inclusión de pacientes y la recogida de datos, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del EOXI A Coruña (anexo 2). Los pacientes fueron informados de que se podrían utilizar sus datos para realizar este tipo de trabajos. Además, se les dio a firmar dos copias de un consentimiento informado; una de estas copias se les entregó a los pacientes.

El estudio fue evaluado el 22 de mayo de 2018. Se inició a partir de esa fecha la recogida de datos de los pacientes del servicio valorados entre enero de 1995 y diciembre de 2015.

##### **4.12.1 Efectos adversos**

No se esperan acontecimientos adversos derivados del estudio en el prospectivo

##### **4.12.2 Compromiso del investigador principal**

D. Alicia González Mourelle

Servicio: Cirugía Oral y Maxilofacial

Centro: Complejo Universitario A Coruña

Hace constar:

- Que conoce el protocolo del estudio

Título: Estudio de supervivencia y recidiva del carcinoma epidermoide oral y de orofaringe.

Código del promotor: CEOMAR

Versión: 1

Promotor: José López-Cedrún / Juan Seoane

- ✓ Que dicho estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación
- ✓ Que participará como investigador principal en el mismo
- ✓ Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con otras tareas profesionales asignadas

- ✓ Que se compromete a cumplir el protocolo presentado por el promotor y aprobado por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último
- ✓ Que respetará las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización
- ✓ Que notificará, en colaboración con el promotor, al CAEI que aprobó el estudio datos sobre el estado del mismo con una periodicidad mínima anual hasta su finalización
- ✓ Que los investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En A Coruña, a 4 de Abril de 2018

Fdo. Alicia González Mourelle

#### **4.12.3 Compromiso de publicación**

Una vez finalizado el estudio, la investigadora principal publicará los resultados sean cuales sean, en revistas científicas. Toda publicación o resumen que surja de estudio requiere la aprobación de la investigadora principal antes de su publicación o presentación. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el.

#### **4.12.4 Limitaciones del estudio**

- Sesgo de selección: se deriva del método de selección de los pacientes que formaron parte del estudio.
- Sesgo de información: cometido a la hora de medir las variables a estudio, bien porque el paciente nos oculte la información o por un error del observador al recogerla de las historias clínicas.
- Sesgo de confusión: para minimizarlo hemos realizado modelos de regresión multivariantes, con el fin de evitar que terceras variables influyan en las variables de interés.
- Localización topográfica. En nuestro estudio incluimos lesiones de distintas localizaciones (labio, cavidad oral, orofaringe). No existe acuerdo en la literatura a la hora de agrupar las distintas localizaciones de los cánceres del tracto aéreo-digestivo superior, lo que podría llevar a obtener resultados contradictorios debido a la inclusión de tumores de localizaciones que presentan un comportamiento distinto en cuanto al pronóstico.



## **5. RESULTADOS**





## 5 RESULTADOS

En nuestra muestra incluimos un total de 622 pacientes. La base inicial tenía 670 pacientes, de los cuales descartamos aquellos que no recibieron como tratamiento primario la cirugía (31) y las localizaciones diferentes a la cavidad oral y orofaringe (17).

Inicialmente presentamos los resultados del análisis descriptivo. Por una parte, realizamos el análisis descriptivo del conjunto de todas las muestras y a continuación analizamos las mismas variables por subgrupos de edades ( $\leq 40$ , 41-60 y  $> 60$ ), por factores de riesgo, por tiempos hospitalarios, por el estado de los márgenes quirúrgicos y por la evolución del paciente. En cada uno de los subgrupos no analizamos todas las variables sino las que consideramos de interés.

En estos apartados las variables se han organizado de acuerdo con la clasificación descrita en el capítulo de material y métodos y siguiendo el mismo orden, que recordamos a continuación:

- Variables demográficas.
- Intervalos temporales hasta el diagnóstico y tratamiento
- Variables etiológicas.
- Variables clínicas.
- Variables relacionadas con el estudio histológico
- Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes quirúrgicos.
- Variables relacionadas con la evolución.
- Variables relacionadas con el estado final del paciente.

Todas las muestras fueron recogidas entre enero de 1995 y diciembre de 2015. El estudio se dio por finalizado el 29 de abril de 2019, por lo que el período medio de seguimiento en aquellos pacientes que ni fallecieron durante el mismo ni se perdieron fue de 5,95 años.

### 5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

#### 5.1.1 Del total de la muestra

##### 5.1.1.1 Variables demográficas

Los resultados descriptivos para las variables demográficas podemos verlos resumidos en las tablas 20 a 23.

#### 5.1.1.1.1 Edad

La media de edad de nuestra muestra en el momento del diagnóstico fue de 63,25 años, con un rango que abarcaba desde los 20 a los 97 años y una mediana de 64 años. El 4,3% de los pacientes fue diagnosticado de CEOO con igual o menos de 40 años. El 36,5% tenían entre 41 y 60 años y el 59,2%, más de 61 años (Figuras 24,25).

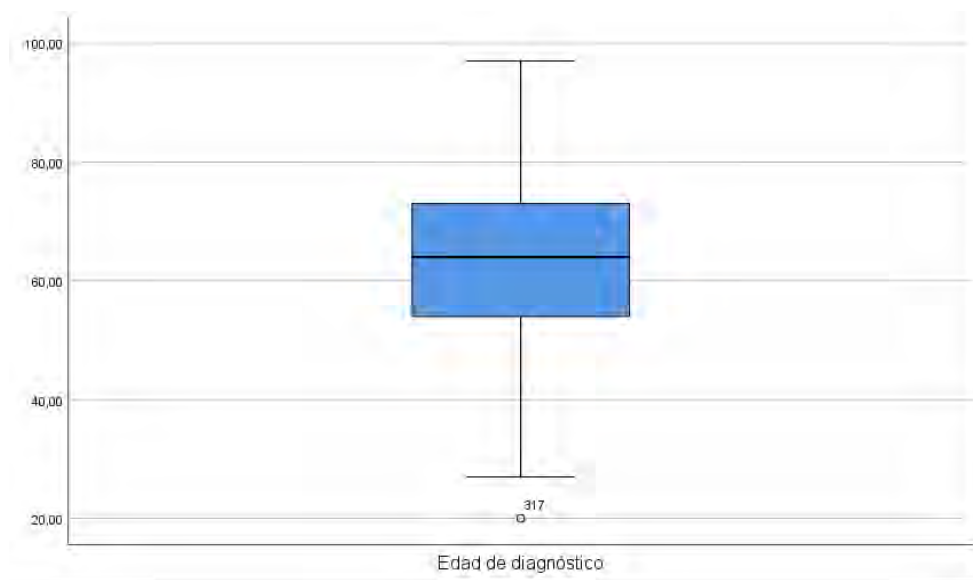


Figura 24: Edad de diagnóstico

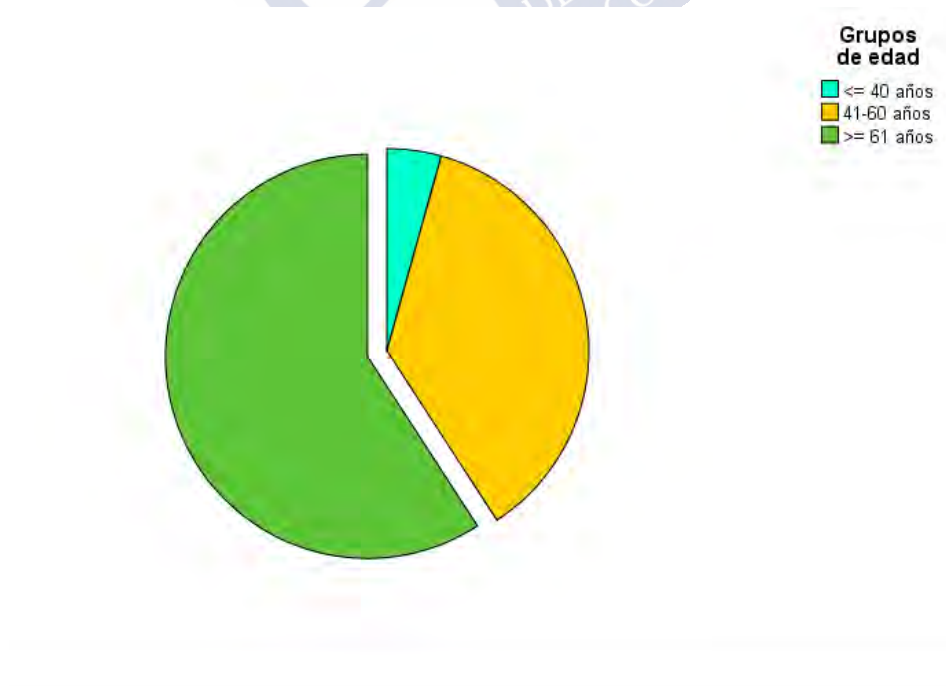


Figura 25: Distribución de la muestra por grupos de edad

### 5.1.1.1.2 Sexo

El 33,1 % fueron mujeres frente a un 66,9% de varones. En el subgrupo de menores de cuarenta años la proporción de mujeres aumentó a un 44,4%, mientras que en el subgrupo de 41 a 60 disminuyó hasta un 19,8% para volver a aumentar en el de mayores de 60 (40,5%), (Figura 26).

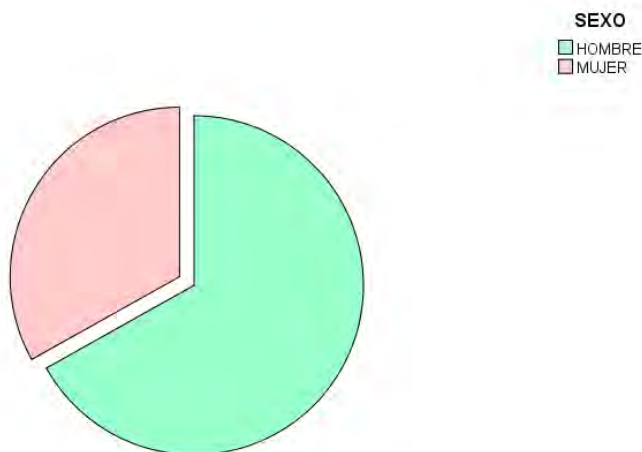


Figura 26: Distribución de la muestra por sexos

Tabla 20: Edad media de la muestra

Variable	n	Media $\pm$ DT	Mediana	Rango
Edad (años)	622	63,25 $\pm$ 12,99	64	20-97

Tabla 21: Distribución de la muestra por grupos de edades

Variable	n (%)	IC (95%)
Grupos de edad		
$\leq 40$ años	27 (4,3)	3-6
$> 40$ años	595 (95,7)	94-97
Grupos de edad 2		
$\leq 40$ años	27 (4,3)	3-6
41-60 años	227 (36,5)	33-40
$\geq 61$ años	368 (59,2)	55-63

Tabla 22: Distribución de la muestra por sexos

Variable	n (%)	IC (95%)
Sexo	622	
Mujer	206 (33,1)	20-37
Hombre	416 (66,9)	63-71

Tabla 23: Distribución de la muestra por sexo y grupos de edades

Variable	n (%)	IC (95%)	Variable
	≤40 años	>40 años	
<b>Sexo</b>			
Hombre	15 (55,6)	401 (67,4)	
Mujer	12 (44,4)	194 (32,6)	
	≤40 años	41-60	>60
Hombre	15 (55,6)	182 (80,2)	219(59,5)
Mujer	12(44,4)	45 (19,8)	149 (40,5)

#### 5.1.1.2 Intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento

Las variables relacionadas con los tiempos diagnósticos, de tratamiento y de seguimiento se resumen en la tabla 24. Se calculan como se explicó en el apartado de material y métodos a partir de las siguientes fechas:

- Fecha en que el paciente nota el primer síntoma
- Fecha en que se toma una biopsia para la filiación de la lesión.
- Fecha de tratamiento: fecha en que se realiza la cirugía
- Fecha de ingreso hospitalario
- Fecha de alta hospitalaria
- Fecha de muerte en caso de defunción o de último contacto médico

El tiempo de seguimiento medio fue de 5,95 años, con una desviación estándar de 4,84. El paciente tardó en ser atendido por el especialista desde que se notó el primer síntoma aproximadamente 6,07 meses (DE 13,29). Desde que fue diagnosticado tardó una media de 28,58 días (DE 18,22) en recibir tratamiento. El tiempo medio de ingreso fue de 1,46 días (DE 2,42) y el tiempo que tardó el paciente en recidivar como promedio fue de 24,17 meses (DE 31,17) en el caso de que se produjese este hecho.

Tabla 24: Intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento.

Variable	Media ± DE	Mediana	Rango
Tiempo del especialista (meses)	6,07±13,29	2,02	0,00-111,74
Tiempo de tratamiento (días)	28,58±18,22	25,00	0,00-169,00
Tiempo de ingreso (días)	1,46±2,42	1,00	0,00-32,00
Tiempo hasta recidiva (meses)	24,17±31,17	11,51	0,13-163,72

#### 5.1.1.3 Variables relacionadas con los factores etiológicos

Los resultados descriptivos para las variables etiológicas se muestran en las tablas 25 y 26. El 32,1% (IC95% 28-36) de los pacientes no eran fumadores en el momento del diagnóstico, el 41,1 % (IC95% 37-45) eran fumadores y el 26,8 % (IC95% 23-30) ex - fumadores. En cuanto al uso del alcohol, el 42,6% (IC95% 38-47) eran no bebedores, el 44,2% (IC95% 40-48) bebedores y el 13,2% (IC95% 10-16) ex - bebedores. Tras combinar ambos factores de riesgo encontramos que el 27% (IC95% 23-31) nunca habían fumado ni bebido y el 73% (IC95% 69-77) habían sido consumidores de alcohol y/o tabaco. El tiempo

medio de exposición al tabaco fue de 31 años (DE 27). El número de cigarrillos/día consumidos fue de 27,12 (DE 14,99) y los consumidores de alcohol bebían aproximadamente 59,82 gramos (DE 52,83).

**Tabla 25: Factores etiológicos**

Variables	n (%)	IC (95%)
<b>Tabaco</b>		
No fumadores	181 (32,1)	28-36
Fumadores	232 (41,1)	37-45
Ex-fumadores	151 (26,8)	23-30
<b>Alcohol</b>		
No bebedores	226(42,6)	38-47
Bebedores	234 (44,2)	40-48
Ex-bebedores	70 (13,2)	10-16
<b>Combinación alcohol tabaco</b>		
Nunca bebedor y nunca fumador	153(27)	23-31
Alguna vez bebedor y fumador	413(73)	69-77

**Tabla 26: Variables relacionadas con la cantidad de alcohol y tabaco consumidos y con el tiempo de exposición.**

Variable	Media $\pm$ DE	Mediana	Rango
Tiempo de exposición al tabaco en años	31 $\pm$ 9,63	30	3-50
Número de cigarrillos/día	27,12 $\pm$ 14,99	20	0,14-80
Gramos de alcohol/día	59,82 $\pm$ 52,83	40	10-300

#### 5.1.1.4 Variables relacionadas con la clínica del tumor

En las tablas 27 a 31 describimos la localización del tumor en los dos grandes grupos: cavidad oral y orofaringe y en las sublocalizaciones de cavidad oral. Hicimos lo mismo con el tamaño medio del tumor en la inspección clínica, el motivo de consulta del paciente y las características clínicas del tumor.

##### 5.1.1.4.1 Localización agrupada en cavidad oral y orofaringe

En la tabla 27 se resume la distribución de la muestra en los dos grandes grupos: cavidad oral y orofaringe: un 9% (IC95% 7-11) se localizaban en orofaringe (55 casos) y 91 % (IC95% 89-93) en cavidad oral (553 casos). En la tabla 28 desplegamos las sublocalizaciones dentro de la cavidad oral: el 36% (IC95% 32-40) de los tumores se localizaban en lengua móvil, el 19,2% (IC95% 16-22) en suelo de boca y el 9% (IC95% 7-11) en orofaringe. Les seguían en frecuencia el triángulo retromolar (8,1%, IC95% 6-10), el labio (7,6%, IC95% 5-10), la mucosa yugal (5,9%, IC95% 4-8), la encía mandibular (5,9%, IC95% 4-8), la encía maxilar (5,8%, IC95% 4-8), el paladar duro (1,8%, IC95% 1-3) y los tumores intramandibulares (0,7%, IC95% 0-1).



Tabla 27: Localización en cavidad oral vs orofaringe

Variables	n (%)	IC (95%)
Orofaringe	55 (9)	7-11
Cavidad oral	553 (91)	89-93

Tabla 28: Localización del tumor

Variables	n (%)	IC (95%)
Lengua móvil	219 (36)	32-40
Suelo de boca	117 (19,2)	16-22
Orofaringe	55 (9)	7-11
Trígono retromolar	49(8,1)	6-10
Labio	46(7,6)	5-10
Mucosa yugal	36 (5,9)	4-8
Encía mandibular	36 (5,9)	4-8
Encía maxilar	35 (5,8)	4-8
Paladar duro	11 (1,8)	1-3
Intramandibular	4 (0,7)	0-1

#### 5.1.1.4.2 Tamaño tumoral

El tamaño tumoral, descrito en la inspección clínica, se resume en la tabla 29. La media fue de 2,54cm con una desviación estándar de 1,39. El tumor más pequeño medía 0,20 cm y el más grande 9,5cm.

Tabla 29: Tamaño tumoral

Variable	Media $\pm$ DT	Mediana	Rango
Tamaño tumoral (cm)	2,54 $\pm$ 1,39	2,1	0,20-9,5

#### 5.1.1.4.3 Síntoma predominante

En la tabla 30 se resume el motivo de consulta del paciente en la primera visita con el especialista. La mayor parte (53,1%, IC 95% 46-61) se quejaban de una úlcera que no se curaba con el paso del tiempo. El 33,7% (IC 95% 27-41) referían una tumoración oral. Con menos frecuencia se recogieron otros síntomas como una placa blanca (5,1%, IC95%2-8), una placa roja (3,4%, IC95%1-6), dolor (1,7%, IC95%0-4), tumoración cervical (1,7%, IC95%0-4), dificultad para tragar (0,6%, IC95%1-2) y sangrado oral (0,6%, IC95%1-2).

Tabla 30: Síntoma predominante descrito por el paciente

Variable	n (%)	IC (95%)
Úlcera	93(53,1)	46-61
Tumoración oral	59(33,7)	27-41
Placa blanca	9(5,1)	2-8
Placa roja	6(3,4)	1-6
Dolor	3(1,7)	0-4
Tumoración cervical	3(1,7)	0-4
Dificultad para tragar	1(0,6)	1-2
Sangrado oral	1(0,6)	1-2

#### 5.1.1.4.4 Características clínicas del tumor

Como se explicó en el apartado de material y métodos, el carcinoma epidermoide oral puede tener diferentes características clínicas que se resumen en la tabla 31. La mayor parte de tumores de nuestra muestra tenían un aspecto ulcerado (65,9%, IC95% 59-72), el 23,7% (IC95% 18-29) eran exofíticos, el 6,6% (IC95%3-10) superficiales y el 3,8% (IC95% 1-6) infiltrantes.

**Tabla 31: Características clínicas del tumor**

Variable	n (%)	IC (95%)
Ulcerado	139(65,9)	59-72
Exofítico	50(23,7)	18-29
Superficial	14(6,6)	3-10
Infiltrante	8(3,8)	1-6

#### 5.1.1.5 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

En la tabla 32 representamos resumidas las variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico, y en la 33 las variables cuantitativas. Uno de los objetivos secundarios de este trabajo fue analizar la supervivencia y el riesgo de recidiva en función de los márgenes quirúrgicos. En nuestra muestra el 12,2% (IC95% 10-15) estaban afectados microscópicamente, el 17,8% (IC95% 15-21) a menos de 5 mm del tumor y el 70% (IC95% 67-74) estaban libres de tumor.

Tras el análisis de la pieza quirúrgica el 4,7% (IC95% 3-6) fueron carcinomas in situ, el 39,3% (IC95% 35-43) medían  $\leq 2$  cm (T1), el 30,3% (IC95% 27-34), entre 2 y 4 cm (T2), el 10,7% (IC95% 8-13), más de 4 cm (T3) y el 15% (IC95% 12-18) tenían enfermedad moderadamente avanzada o muy avanzada, incluyendo afectación ósea en algunos casos. En cuanto al estadiaje cervical, el 19,6% (IC95% 16-23) no recibieron tratamiento en el cuello (Nx), el 52,8% (IC95% 49-57) tuvieron un cuello negativo (N0), el 10% (IC95% 8-12) presentaron una metástasis en un ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor y extensión extranodal negativa (N1), el 11,2 % (IC95% 9-14) mostraron metástasis en un ganglio ipsilateral de más de 3 cm pero menos de 6 cm o en múltiples ganglios ipsilaterales ninguno mayor de 6 cm, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm, siempre sin presentar afectación extranodal (N2). En el 6,6% (IC95% 5-8) hubo una metástasis ganglionar de más de 6 cm o extensión extranodal positiva (N3).

La mayor parte de los pacientes de nuestra muestra presentaban un estadio pequeño: un 4,5% (IC95% 3-6) un estadio 0 o carcinoma in situ, un 33% (IC95% 29-37) un estadio I, un 19,7 % (IC95% 17-23) un estadio II, un 14,1% (IC95% 11-17) un estadio III y un 28,6% (IC95%25-32) un estadio IV.

Como explicamos en la introducción el CEOO puede invadir estructuras nerviosas y vasculares, con peor pronóstico. En nuestra muestra, 11,3% (IC95%7-15) presentaban solamente invasión perivascular, de los cuales el 80% era exclusivamente linfática y el 20 % linfática y arterial o venosa, y el 20,6% (IC95%16-26) solamente invasión perineural. El 16,7% (IC95% 12-21) mostraban tanto invasión vascular como perineural.

En cuanto al grado de diferenciación, la mayor parte de piezas tumorales (65%, IC95% 61-69) tenían un G2 (moderadamente diferenciado), seguido de G1 (bien diferenciado) con un 26,2% (IC95% 22-30) y de un 8,8% (IC95% 6-11) de G3 (pobremente diferenciado).

La intensidad de reacción inflamatoria también fue recogida con un grado nulo o ligero en el 23 % (IC95% 17-29) de los casos, moderado en el 33,3% (IC95% 26-40) e intenso en el 43,7% (IC95% 36-51) de los pacientes.

El espesor medio de las piezas tumorales de nuestra muestra fue de 8,19 con una desviación estándar de 6,84. La media de ganglios homolaterales afectos fue de 1,03 (DE 3,08) y de ganglios contralaterales de 0,21 (DE 1,99). Además, se encontraron alrededor de 6,5 mitosis por campo con una desviación estándar de 4,61.

**Tabla 32: Variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico**

Variables	n (%)	IC (95%)
<b>Estado de los márgenes</b>		
Afectación microscópica	75(12,2)	10-15
A < 5 mm	109 (17,8)	15-21
A > 5 mm	430 (70)	67-74
<b>pT</b>		
Tis	29 (4,7)	3-6
T1	243 (39,3)	35-43
T2	187 (30,3)	27-34
T3	66 (10,7)	8-13
T4	93 (15,0)	12-18
<b>pN</b>		
Nx	121(19,6)	16-23
N0	326(52,8)	49-57
N1	62(10,0)	8-12
N2	69(11,2)	9-14
N3	40(6,5)	5-8
<b>Estadio</b>		
0	28(4,5)	3-6
I	204 (33,0)	29-37
II	122 (19,7)	17-23
III	87 (14,1)	11-17
IV	177 (28,6)	25-32
<b>Invasión perivascular</b>		
No	159 (68,8)	63-75
Si	72 (31,2)	25-37
<b>Tipo de invasion perivascular</b>		
Linfática	52 (80)	70-90
Linfática ±venosa±arterial	13 (20)	10-30
<b>Invasión linfovascular y perineural combinada</b>		
Ninguna	132(51,4)	45-57
Invasión microvascular	29(11,3)	7-15
Invasión perineural	53(20,6)	16-26
Ambas	43(16,7)	12-21
<b>Invasión perineural</b>		
No	135 (58,4)	52-65
Si	96 (41,6)	35-48
<b>Grado de diferenciación</b>		
Bien diferenciado	140 (26,2)	22-30
Moderadamente diferenciado	347 (65,0)	61-69
Escasamente diferenciado	47 (8,8)	6-11
<b>Grado de reacción inflamatoria</b>		
Nula-ligera	40 (23,0)	17-29
Moderada	58 (33,3)	26-40
Intensa	76 (43,7)	36-51
<b>Extensión extracapsular</b>		
No	126(72,4)	66-79
Si	48(27,6)	21-34

Tabla 33: Variables cuantitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico

Variable	Media $\pm$ DE	Mediana	Rango
Espesor tumoral	8,19 $\pm$ 6,84	7	0,20-30
Número de ganglios homolaterales afectos	1,03 $\pm$ 3,08	0	0-39
Número de ganglios contralaterales afectos	0,21 $\pm$ 1,99	0	0-35
Número de mitosis por campo	6,5 $\pm$ 4,61	4	2-20

#### 5.1.1.6 Variables relacionadas con el tratamiento

Como explicamos anteriormente uno de los objetivos secundarios de este trabajo fue analizar la influencia de los márgenes quirúrgicos en la supervivencia y en el riesgo de recidiva. En esta muestra encontramos un 12,2 % de márgenes afectos y un 17,8% de márgenes próximos, de los cuales el 65,2% (IC95% 58-72) fueron tratados. Se realizó una ampliación quirúrgica, en el 23.4% (IC95% 17-29) y recibieron radioterapia el 41,8% (IC95% 35-49). Se resume en la tabla 34.

Tabla 34: Tratamiento de los márgenes quirúrgicos

Variables	n (%)	IC (95%)
<b>Tratamiento de los márgenes</b>		
No	64 (34,8)	28-42
Si	120(65,2)	58-72
<b>Tipo de tratamiento de los márgenes</b>		
Ampliación quirúrgica	43(23,4)	17-29
Radioterapia	77(41,8)	35-49
No tratamiento	64(34,8)	28-42

#### 5.1.1.7 Variables relacionadas con el seguimiento postoperatorio del paciente

Las principales variables a recoger en el seguimiento del paciente fueron la presentación o no de persistencia (3,7% IC95 2-5), recidiva (47,1% IC95% 43-51) y segundo primario (10,2% IC95%10,2) tal como se explicó en la introducción y en material y métodos. Se resumen en la tabla 35.

Tabla 35: Variables relacionadas con el seguimiento postoperatorio del paciente

Variables	n (%)	IC (95%)
Persistencia	16(3,7)	2-5
Recidiva	293 (47,1)	43-51
Segundo primario	47 (10,2)	7-13
No Segundo tumor	313 (39)	

### 5.1.1.8 Variable relacionada con el estado final del paciente

Finalmente, de cara al estudio de supervivencia global y específica se recogieron las variables relacionadas con el estado final del paciente. El 37% (IC95% 34-41) estaban vivos sin tumor, el 1,9% (IC95% 1-3) vivos con tumor, el 33,6% (IC95% 30-37) muertos por tumor y el 27,5% (IC95% 34-31). Se resumen en la tabla 36.

**Tabla 36: Estado final del paciente**

Variables	n (%)	IC (95%)
Vivo sin tumor	230 (37,0)	33-41
Vivo con tumor	12 (1,9)	1-3
Muerto por tumor	209 (33,6)	30-37
Muerto por otra causa	171 (27,5)	34-31

### 5.1.2 Del subgrupo: grupos de edades

Se marcarán en color azul aquellos datos que son significativos.

#### 5.1.2.1 Grupos: $\leq 40$ años - $> 40$ años

Como hemos explicado en la introducción hay un aumento de incidencia de cánceres en pacientes jóvenes, menores de 40, por lo que consideramos oportuno hacer un análisis comparativo de estos grupos de edades.

En esta muestra tuvimos un total de 27 (4%) pacientes menores de 40 años frente a 595 mayores.

##### 5.1.2.1.1 Variables demográficas

Como se puede ver resumido en la tabla 37 no existieron diferencias significativas en la distribución por sexos en nuestra muestra.

**Tabla 37: Relación entre el sexo y los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $> 40$**

	$\leq 40$ años	$> 40$ años	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Sexo</b>			
Hombre	15 (55,6)	401 (67,4)	0,201
Mujer	12 (44,4)	194 (32,6)	

##### 5.1.2.1.2 Variables relacionadas con los intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento

Al igual que en el apartado anterior, como se deja reflejado en la tabla 38, no existieron diferencias significativas entre los tiempos hospitalarios y los grupos de edad  $\leq 40$  y  $> 40$ . Había una tendencia a que los pacientes  $\leq 40$  tardasen menos en llegar a tener una cita con el especialista desde que notaban un síntoma en relación con el CEOO (3,37 meses frente a 6,18 meses). El tiempo que transcurría desde el diagnóstico hasta el tratamiento era similar

en ambos grupos, aunque no significativo. El tiempo de ingreso también fue similar en los pacientes jóvenes (1,38 días frente a 1,46). En aquellos pacientes que recidivaron o tuvieron un segundo tumor primario, el tiempo en desarrollarse este evento tendía a ser mayor en los pacientes  $\leq 40$  años (26,1 vs 24,11 meses).

**Tabla 38: Relación entre los intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento y los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$**

	$\leq 40$	$>40$	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Tiempo de especialista (meses)	3,37 $\pm$ 1,87	6,18 $\pm$ 13,54	0,598
Tiempo de tratamiento (días)	28,2 $\pm$ 20,00	28,60 $\pm$ 18,16	0,444
Tiempo de ingreso (días)	1,38 $\pm$ 1,98	1,46 $\pm$ 2,44	0,89
Tiempo hasta recidiva (meses)	26,61 $\pm$ 51,02	24,11 $\pm$ 30,64	0,165
Tiempo de seguimiento (años)	6,89 $\pm$ 6,07	5,91 $\pm$ 4,78	

#### 5.1.2.1.3 Variables relacionadas con factores etiológicos

Como se puede comprobar en la tabla 39 no existieron diferencias significativas en el uso del tabaco, alcohol, en el número de cigarrillos día ni en la cantidad de gramos de alcohol. Además, si comparamos los porcentajes, podemos ver que no difirieron en gran proporción. Un 30,8% eran no fumadores en la muestra de menores de 40 años frente a un 32,2% en los mayores de 40. Lo mismo ocurría con los fumadores: un 46,2% vs 40,9% y en los ex – fumadores: un 23,1 % frente a un 27 % respectivamente.

En el uso del alcohol encontramos alrededor de un 10% de diferencias en los porcentajes, aunque no fueron significativas. Había mayor proporción de no bebedores en los menores de 40 años (59,1%) frente a los mayores (41,9%). Como consecuencia, había mayor porcentaje de bebedores en el grupo de mayores de 40 años (44,5%) y en los ex – bebedores (13,6%) frente a los menores: 44,5% y 13,6 % respectivamente.

**Tabla 39: Factores de riesgo según los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$**

	$\leq 40$ años	$>40$ años	
Variable	Media $\pm$ DE n (%)	Media $\pm$ DE n (%)	p
<b>Tabaco</b>			0,852
No fumador	8 (30,8)	173 (32,2)	
Fumador	12 (46,2)	220 (40,9)	
Ex - fumador	6 (23,1)	145 (27,0)	
Número de cigarrillos al día	37,5 $\pm$ 17,08	26,7 $\pm$ 14,83	0,168
<b>Alcohol</b>			0,215
No bebedor	13 (59,1)	213 (41,9)	
Bebedor	8 (36,4)	226 (44,5)	
Ex-bebedor	1 (4,5)	69 (13,6)	
Gramos al día de alcohol	70 $\pm$ 42,43	59,43 $\pm$ 53,47	0,466



#### 5.1.2.1.4 Variables relacionadas con la clínica del tumor

Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a la localización. La mayor parte de CECC en menores de 40 años se presentaban en cavidad oral (96,3%) al igual que en los mayores (90,7%), y dentro de esta localización, en lengua (55,6%) seguida de suelo de boca (18,5%). Eran las localizaciones más frecuentes también en mayores de 40 (35,1 y 19,3% respectivamente).

Tabla 40: Localización por subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$

Variable	$\leq 40$ años n (%)	$>40$ años n (%)	p
<b>Localización</b>			0,499
Orofaringe	1(3,7)	54(9,3)	
Cavidad oral	26(96,3)	527(90,7)	
<b>Localización 2</b>			
Lengua móvil	15 (55,6)	204(35,1)	
Suelo de boca	5 (18,5)	112(19,3)	
Labio	2 (7,4)	44(7,6)	
Encía maxilar	2 (7,4)	33(5,7)	
Orofaringe	1 (3,7)	54(9,3)	
Paladar duro	1 (3,7)	10 (1,7)	
Mucosa yugal	1(3,7)	35(6,0)	
Intramandibular	0(0)	4 (0,7)	
Trígono retromolar	0(0)	49 (8,4)	
Encía mandibular	0(0)	36 (6,2)	

#### 5.1.2.1.4.1 Tamaño tumoral

El tamaño tumoral era menor de forma significativa en los pacientes jóvenes (1,91 cm) frente a los mayores (2,57). Esto se explicó porque en este grupo de edad existía mayor tendencia a la búsqueda de ayuda médica cuando se presentaba una lesión en boca que no se curaba.

Tabla 41: Tamaño tumoral según los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$

Variable	$\leq 40$ años Media $\pm$ DE	$>40$ años Media $\pm$ DE	p
Tamaño tumoral	1,91 $\pm$ 1,15	2,57 $\pm$ 1,40	0,02

#### 5.1.2.1.5 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

Como se puede ver en la tabla 42 no encontramos diferencias significativas en los diferentes parámetros del análisis histopatológico analizados, aunque había una tendencia a que todos los parámetros fueran menores en los pacientes jóvenes. El espesor tumoral tenía una media de 7,91mm en los menores de 40 frente a 8,21 en los mayores. El número de ganglios homolaterales afectados en los menores de 40 era de 0,60 frente a 1,04 en los mayores. Con respecto a los ganglios contralaterales, la tendencia era similar: 0,06 frente a 0,22. El promedio de mitosis por campo en los menores de 40 era de 6 frente a 6,53 en los mayores.



**Tabla 42: Variables cuantitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico según los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$**

	$\leq 40$ años	$>40$ años	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	7,91 $\pm$ 4,25	8,21 $\pm$ 7,03	0,636
Número de ganglios homolaterales afectos	0,60 $\pm$ 1,10	1,04 $\pm$ 3,13	0,855
Número de ganglios contralaterales afectos	0,06 $\pm$ 0,24	0,22 $\pm$ 2,03	0,761
Número de mitosis por campo	6 $\pm$ 0,00	6,53 $\pm$ 4,74	0,526

Con el resto de las variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico la tendencia era similar a lo que ocurría con las variables cuantitativas como podemos ver en la tabla 43. La diferencia con respecto al estado de los márgenes, aunque no significativa, era muy ligera. En los menores de 40 había un 7,4% de márgenes afectos y un 14,8% de márgenes próximos, frente al 12,4% y el 17,9 % del grupo de mayores. En los pacientes jóvenes había mayor porcentaje de T1 y T2 (46,2 y 19,2% respectivamente) en comparación con los mayores (39 y 30,7% respectivamente). En los tamaños mayores (T3 y T4), los porcentajes se acercaban más en los dos grupos: 15,4 y 11,5 % frente a 10,5 y 15,2 % respectivamente. En el estadiaje cervical las frecuencias eran bastante similares salvo en N3, donde había un 0% en los grupos jóvenes frente a 6,8% en los mayores. También había mayor porcentaje de cuellos no tratados en los menores de 40 (26,9%) en comparación con los mayores (19,3%). En cuanto al estadiaje global encontramos mayores frecuencias en los estadios I y III en el grupo de pacientes jóvenes: 38,5 y 23,1 % frente a 32,8 y 13,7% y la situación inversa en los estadios II y IV: 11,5 y 19,2% frente a 20,1 y 29,1 %. El porcentaje de invasión vascular era mayor en los jóvenes (45,5%) que en los mayores (30,5%). Lo mismo ocurría con la invasión perineural (53,8% frente a 40,8%). Con respecto al grado de diferenciación, había mayor porcentaje de carcinomas moderadamente diferenciados en los mayores de 40 años que en los menores (65,4% frente a 56,5%) y un mayor porcentaje de carcinomas bien diferenciados e indiferenciados en los pacientes jóvenes (30,4 y 13 % frente a 26 y 8,6% respectivamente). Tras la comparación del grado de inflamación vimos que existía la misma frecuencia en el nivel moderado (33,3% en ambos grupos), mayor porcentaje cuando la inflamación era nula o ligera en los pacientes jóvenes (33,3% frente a 22,6%) y mayor proporción de casos con inflamación intensa en los mayores de 40 años (44% frente a 33,3%). Con respecto a la extensión extracapsular de los ganglios positivos, encontramos mayor proporción en los pacientes mayores (28,1 vs 14,3%).

**Tabla 43: Variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico según los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$**

	$\leq 40$ años	$>40$ años	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Estado de los márgenes</b>			
Afectación microscópica	2 (7,4)	73(12,4)	
A < 5 mm	4(14,8)	105 (17,9)	
A $\geq 5$ mm	21 (77,8)	409 (69,7)	
<b>T (tamaño tumoral)</b>			
Tis	2 (7,7)	27(4,6)	
T1	12(46,2)	231(39,0)	
T2	5(19,2)	182(30,7)	
T3	4 (15,4)	62(10,5)	
T4	3 (11,5)	90(15,2)	
<b>N (estadio cervical)</b>			
Nx	7(26,9)	114(19,3)	
N0	13(50,0)	313(52,9)	
N1	3(11,5)	59(10,0)	
N2	3(11,5)	66(11,1)	
N3	0(0,0)	40(6,8)	
<b>Estadio histológico global</b>			0,384
0	2(7,7)	26(4,4)	
I	10(38,5)	194(32,8)	
II	3(11,5)	119(20,1)	
III	6(23,1)	81(13,7)	
IV	5(19,2)	172(29,1)	
<b>Invasión vascular</b>			0,325
No	6 (54,5)	153 (69,5)	
Si	5(45,5)	67(30,5)	
<b>Tipo de invasion vascular</b>			1
Linfática	3 (75)	49(80,3)	
Linfática +arterial y/o venosa	1(25)	12 (19,7)	
<b>Invasión perineural</b>			0,355
No	6 (46,2)	129 (59,2)	
Si	7(53,8)	89 (40,8)	
<b>Invasión linfovascular y perineural combinada</b>			
Ninguna	5(35,7)	127(52,3)	
Sólo microvascular	2(14,3)	27(11,1)	
Sólo perineural	4(28,6)	49(20,2)	
Ambas	3(21,4)	40(16,5)	
<b>Grado de diferenciación</b>			0,632
Bien diferenciado	7 (30,4)	133 (26,0)	
Moderadamente diferenciado	13 (56,5)	334 (65,4)	
Escasamente diferenciado	3 (13,0)	44 (8,6)	
<b>Grado de reacción inflamatoria</b>			
Nula-ligera	2(33,3)	38 (22,6)	
Moderada	2(33,3)	56 (33,3)	
Intensa	2(33,3)	74(44,0)	
<b>Extensión extracapsular</b>			0,675
No	6(85,7)	120(71,9)	
Si	1(14,3)	47(28,1)	

### 5.1.2.1.6 Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes

No existieron diferencias significativas entre el tratamiento de los márgenes afectos o próximos en los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$  como se puede comprobar en la tabla 44. Había mayor tendencia a no tratarlos en los pacientes jóvenes (92,0% vs 87,8) aunque debido al pequeño tamaño muestral, como se ha comentado anteriormente estos datos no tienen significación estadística. En caso de ser tratados, en el grupo de pacientes jóvenes se ha utilizado exclusivamente la radioterapia (tabla 45).

**Tabla 44: Tratamiento de los márgenes según los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$**

	$\leq 40$ años	$>40$ años	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Tratamiento de los márgenes</b>			0,421
No tratamiento	23(92,0)	452(87,8)	
Tratamiento	2(8,0)	63(12,2)	

**Tabla 45: Tipo de tratamiento de los márgenes quirúrgicos según los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$**

	$\leq 40$ años	$>40$ años	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>			
Ampliación quirúrgica	0(0)	43(24,2)	
Radioterapia	3(50,0)	74(41,6)	
No tratamiento	3(50,0)	61(34,3)	

### 5.1.2.1.7 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

Como podemos ver en la tabla 46 no hubo diferencias significativas en cuanto a recidiva, persistencia y segundo primario según los grupos de edad. Parece que hubo mayor tendencia a la recidiva y segundos primarios en los grupos de mayor edad: 47,6% vs 37%; 10,6% vs 0% respectivamente y al contrario en los menores de 40 en relación a la persistencia: 4,8% vs 3,6%.

Tabla 46: Variables relacionadas con el seguimiento del paciente según los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$ 

	$\leq 40$ años	$>40$ años	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Recidiva</b>			0,284
No	17 (63,0)	312 (52,4)	
Si	10(37,0)	283 (47,6)	
<b>Persistencia</b>			0,553
No	20 (95,2)	400 (96,4)	
Si	1 (4,8)	15 (3,6)	
<b>Segundo primario</b>			0,391
No	16 (100)	397 (89,4)	
Si	0(0)	47 (10,6)	

#### 5.1.2.1.8 Variables relacionadas con el estado final del paciente

En este apartado los datos no fueron significativos, pero se aproximaron. Parece que hubo mayor supervivencia en el grupo de jóvenes: 55,6% de vivos vs 38,2% en el grupo de mayores. En el grupo de jóvenes hubo mayor proporción de vivos sin tumor (55,6 vs 36,1%) que en los mayores y menor frecuencia de muertes por tumor (29,6% vs 35,8%)

Tabla 47: Variables relacionadas con el estado final del paciente según los subgrupos de edad  $\leq 40$  y  $>40$ 

	$\leq 40$ años	$>40$ años	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Vivo</b>			0,070
Si	15 (55,6)	227 (38,2)	
No	12 (44,4)	368 (61,8)	
<b>Causa de muerte</b>			0,102
Vivo sin tumor	15 (55,6)	215 (36,1)	
Muerto por tumor	8 (29,6)	213 (35,8)	
Muerto por otra causa	4 (14,8)	167 (28.1)	

#### 5.1.2.2 Grupos $\leq 40$ años; 41-60; $> 60$ años

Como en el apartado anterior apenas hemos obtenido resultados significativos hemos dividido la muestra en tres grupos de edad: menores o iguales de 40 años, entre 41 y 60 y mayores de 60 años. En esta muestra tuvimos un total de 27 pacientes menores de 41 años, 227 entre 41 y 60 y 368 mayores de 60.

##### 5.1.2.2.1 Variables demográficas

Con esta repartición por edades encontramos diferencias significativas en la distribución por sexos. Había una mayor proporción de hombres (80,2%) en el grupo de edad 41-60 frente a los dos que lo rodeaban: 55,6% en menores de 41 y 59,5% en mayores de 60, cuyas proporciones se igualaban más. La frecuencia de mujeres fue del 19,8%, mucho menor que en los otros dos grupos (44,4 y 40,5 % respectivamente), (tabla 48).

Tabla 48: Distribución por sexos según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años

	$\leq 40$ años	41-60	$> 60$	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
Sexo				$< 0,001$
Hombre	15 (55,6)	182 (80,2)	219 (59,5)	
Mujer	12 (44,4)	45 (19,8)	149 (40,5)	

#### 5.1.2.2.2 Variables relacionadas con los intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento

También existieron diferencias significativas con respecto al tiempo del especialista y al tiempo de tratamiento. Los pacientes menores o iguales de 40 años tardaban de media 3,37 meses en acudir al especialista desde que notaban un síntoma. Aquellos que estaban en el grupo de edad entre 41 y 60 tardaban 4,97 meses de media y los mayores de 60, 7,19 meses. Había menos diferencias, aunque significativas, si considerábamos el tiempo que le llevaba tratarse desde que se diagnosticaban. El grupo que menos tardaba era el que se encontraba entre 41 y 60 años, con una media de 26,36 días, seguido de los pacientes jóvenes (28,2 días) y de los mayores de 60 años (29,99 días). Con respecto al tiempo de ingreso y al tiempo de recidiva no hubo diferencias significativas. Parece que los pacientes que se encontraban en el grupo de edad entre 41 y 60 años tenían tendencia a ingresar más días (1,82 de media) frente a los menores de 41 (1,38 días) y a los mayores de 60 (1,24 días). Ocurría lo mismo con el tiempo hasta la recidiva o hasta el segundo tumor primario, en caso de que se diese este evento. Tardaban más los pacientes que tenían entre 41 y 60 años (28,17 meses), seguidos de los pacientes menores de 41 años (26,61 meses) y de los mayores de 60 (21,14 meses), (tabla 49).

Tabla 49: Intervalos temporales hasta el diagnóstico y el tratamiento según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años

	$\leq 40$	41-60	$> 60$	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Tiempo de especialista (meses)	3,37 $\pm$ 1,87	4,97 $\pm$ 15,12	7,19 $\pm$ 12,09	0,031
Tiempo de tratamiento (días)	28,2 $\pm$ 20,00	26,36 $\pm$ 15,99	29,99 $\pm$ 19,27	0,043
Tiempo de ingreso (días)	1,38 $\pm$ 1,98	1,82 $\pm$ 3,16	1,24 $\pm$ 1,83	0,102
Tiempo hasta recidiva (meses)	26,61 $\pm$ 51,02	28,17 $\pm$ 36,07	21,14 $\pm$ 25,68	0,319
Tiempo de seguimiento (años)	6,89 $\pm$ 6,07	6,57 $\pm$ 5,37	5,50 $\pm$ 4,33	

#### 5.1.2.2.3 Variables relacionadas con factores etiológicos

Como se puede comprobar en la tabla 50 obtuvimos resultados significativos que diferenciaban los tres grupos de edad. La media de fumadores era mayor en el grupo de edad entre 41 y 60 con un 65,6 % frente a los pacientes jóvenes (46,2) y a los mayores (24,1). Lo mismo ocurría con el alcohol, había mayor proporción en el grupo entre 40 y 60 años (58,9) en comparación a los pacientes jóvenes (36,4) y a los mayores (34,4). De forma significativa, fumaban de media más cigarrillos al día los pacientes jóvenes (37,5), seguidos del grupo de edad media (30,25) y de los pacientes mayores (21,72). Con respecto al uso del alcohol, el

grupo de edad media consumía 81,54 gramos al día, frente a los jóvenes que tomaban 70g y a los mayores, que consumían mucho menos (38,15g).

**Tabla 50: Factores de riesgo según los subgrupos de edad ≤ 40 años; 41-60; > 60 años**

Variable	≤40 años Media ±DE n (%)	40-60 Media ±DE n (%)	>60 Media ±DE n (%)	p
<b>Tabaco</b>				< 0,001
No fumador	8 (30,8)	25 (11,5)	148 (46,3)	
Fumador	12 (46,2)	143 (65,6)	77(24,1)	
Ex - fumador	6 (23,1)	50 (22,9)	95 (29,7)	
Número de cigarillos al día	37,5 ± 17,08	30,25±13,40	21,72±15,45	0,001
<b>Alcohol</b>				< 0,001
No bebedor	13 (59,1)	53 (25,4)	160 (53,5)	
Bebedor	8 (36,4)	123 (58,9)	103 (34,4)	
Ex-bebedor	1 (4,5)	33(15,8)	36 (12,0)	
Gramos al día de alcohol	70,0 ± 42,43	81,54±63,35	38,15±30,00	0,009

#### 5.1.2.2.4 Variables relacionadas con la clínica del tumor

##### 5.1.2.2.4.1 Localización

No existieron diferencias significativas entre los grupos de edad con respecto a la localización. Como en los apartados anteriores se parecían más los grupos extremos, es decir, los pacientes menores de 41 años y los mayores de 60 años. La localización en la que más diferencias había era la lengua, con mucha mayor proporción en pacientes jóvenes (55,6%) frente a los de edad media (32%) y a los mayores (37%).

**Tabla 51: Localización según los subgrupos de edad ≤ 40 años; 41-60; > 60 años**

Variable	≤40 años n (%)	40-60 n (%)	>60 n (%)	p
<b>Localización</b>				0,102
Orofaringe	1 (3,7)	27 (12,2)	27 (7,5)	
Cavidad oral	26(96,3)	195 (87,8)	332 (92,5)	
<b>Localización 2</b>				
Orofaringe	1 (3,7)	27 (12,2)	27 (7,5)	
Paladar duro	1 (3,7)	1 (0,5)	9 (2,5)	
Labio	2 (7,4)	5 (2,3)	39 (10,9)	
Lengua móvil	15 (55,6)	71 (32,0)	133 (37,0)	
Suelo de boca	5 (18,5)	66 (29,7)	46 (12,8)	
Intramandibular	0 (0)	3 (1,4)	1 (0,3)	
Mucosa yugal	1(3,7)	13 (5,9)	22 (6,1)	
Trígono retromolar	0 (0)	23 (10,4)	26 (7,2)	
Encía maxilar	2 (7,4)	6 (2,7)	27 (7,5)	
Encía mandibular	0(0)	7 (3,2)	29 (8,1)	



#### 5.1.2.2.4.2 Tamaño tumoral

Existieron diferencias significativas en relación al tamaño tumoral. El grupo de pacientes que se encontraban entre los 41 y 60 años se presentaban con tumores mayores (2,76cm de media), frente a los mayores de 60 años (2,44cm) y a los menores de 40 (1,91cm), (tabla 52). Esto se pudo explicar teniendo en cuenta el apartado de los tiempos, dado que los pacientes jóvenes pudieron haber sido diagnosticados en estadios más pequeños por tardar menos en acudir al especialista.

**Tabla 52: Tamaño tumoral según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años**

	$\leq 40$ años	40-60 años	$> 60$ años	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Tamaño tumoral	1,91 $\pm$ 1,16	2,76 $\pm$ 1,45	2,44 $\pm$ 1,35	0,003

#### 5.1.2.2.5 Variables relacionadas con el análisis anatomopatológico

Como se puede observar en la tabla 53 existieron diferencias significativas en el número de ganglios afectos homolaterales. Los pacientes que tenían entre 41 y 60 años en nuestra muestra mostraron mayor número de ganglios homolaterales afectos (1,22) frente a los mayores de 60 (0,91) y a los pacientes jóvenes (0,60). Con respecto al resto de parámetros histológicos cuantitativos no hubo diferencias significativas, pero había una tendencia a que los pacientes del grupo de edad entre 41 y 60 tuviesen valores más altos de espesor tumoral y de número de mitosis por campo, y el grupo de mayores de 60 años, mayor número de ganglios contralaterales afectos.

**Tabla 53: Variables cuantitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años**

	$\leq 40$ años	40-60 años	$> 60$ años	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	7,91 $\pm$ 4,25	8,5 $\pm$ 7,68	8,08 $\pm$ 6,75	0,894
Número de ganglios homolaterales afectos	0,6 $\pm$ 1,10	1,22 $\pm$ 3,00	0,91 $\pm$ 3,22	0,003
Número de ganglios contralaterales afectos	0,6 $\pm$ 0,24	0,10 $\pm$ 0,50	0,30 $\pm$ 2,59	0,950
Número de mitosis por campo	6 $\pm$ 0,00	8 $\pm$ 5,1	5,33 $\pm$ 4,16	0,106

No hubo diferencias significativas con respecto al estado de los márgenes. El mayor porcentaje de márgenes afectos se concentraba en los pacientes de edad media (15,2%), frente a los pacientes mayores de 60 (10,7%) y a los pacientes jóvenes (7,4%). Los márgenes próximos se distribuyeron de forma diferente: mayor proporción en los pacientes mayores de 60 (18,5%) frente a los otros dos grupos (17% en el grupo de edad entre 41 y 60 y 14,8 % en el de pacientes jóvenes). Con respecto al estadiaje local, tampoco hubo diferencias



significativas. El grupo de mayores y de edad media tenían proporciones similares. Se diferenciaban del grupo de pacientes jóvenes, que presentaban mayor proporción de T1 (46,2% frente al 39,8% del grupo de edad media y el 38,5% del grupo de mayores). El análisis comparativo del estadiaje cervical daba resultados significativos al igual que el estadio global. En todos los grupos había alrededor de un 50% de cuellos negativos. Las mayores diferencias se concentraban en el N3 con un 11,1% en pacientes de edad media frente a 4,1% en pacientes mayores y 0% en pacientes jóvenes. En concordancia con los datos anteriores en el grupo de pacientes jóvenes había mayor proporción de estadios I y III (38,5 y 23,1%) frente a los pacientes de edad media (29,6 y 15,9%) y a los pacientes mayores (34,7 y 12,3%). El estadio II concentraba su mayor proporción en los pacientes mayores (22,4%) frente a los pacientes jóvenes (11,5%) y a los de edad media (16,4%). El grupo de edad media tenía la mayor proporción de estadios IV (35,4 %) seguido de los pacientes mayores (25,1%) y de los pacientes jóvenes (19,2%).

También hubo diferencias significativas con respecto a la invasión vascular, con mayor proporción en los pacientes jóvenes (45,5%) y de edad media (41,5%) frente a los pacientes de mayor edad (23,9%). Sin embargo, no hubo diferencias con respecto a la invasión perineural, grado de diferenciación y grado de reacción inflamatoria.

La extensión extracapsular en los ganglios positivos tampoco mostró diferencias significativas, concentrando su mayor proporción en los pacientes de edad media (30,3%) frente a los mayores (25,6%) y a los jóvenes (14,4%).

Tabla 54: Variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años

Variable	$\leq 40$ años n (%)	40-60 años n (%)	$< 60$ n (%)	p
<b>Estado de los márgenes</b>				
Afectación microscópica	2 (7,4)	34(15,2)	39(10,7)	
A $< 5$ mm	4(14,8)	38(17,0)	67(18,5)	
A $\geq 5$ mm	21 (77,8)	152(67,9)	257(70,8)	
<b>T (tamaño tumoral)</b>				0,593
Tx	2 (7,7)	7(3,1)	20 (5,5)	
T1	12(46,2)	90(39,8)	141 (38,5)	
T2	5(19,2)	68 (30,1)	114 (31,1)	
T3	4 (15,4)	21 (9,3)	41 (11,2)	
T4	3 (11,5)	40(17,7)	50 (13,7)	
<b>N (estadio cervical)</b>				$< 0,001$
Nx	7(26,9)	24(10,6)	90(24,6)	
N0	13(50,0)	113(50,0)	200(54,6)	
N1	3(11,5)	35(15,5)	24(6,6)	
N2	3(11,5)	29(12,8)	37(10,1)	
N3	0(0)	25(11,1)	15(4,1)	
<b>Estadio histológico global</b>				0,033
0	2(7,7)	6(2,7)	20(5,5)	
I	10(38,5)	67(29,6)	127(34,7)	
II	3(11,5)	37(16,4)	82(22,4)	
III	6(23,1)	36(15,9)	45(12,3)	
IV	5(19,2)	80(35,4)	92(25,1)	
<b>Invasión vascular</b>				0,014
No	6 (54,5)	48 (58,5)	105 (76,1)	
Si	5(45,5)	34 (41,5)	33 (23,9)	
<b>Tipo de invasión vascular</b>				
Linfática	3 (75)	24 (77,4)	25 (83,3)	
Linfática +arterial y/o venosa	1(25)	7 (22,6)	5 (16,7)	
<b>Invasión perineural</b>				0,146
No	6 (46,2)	43 (51,8)	86(63,7)	
Si	7(53,8)	40 (48,2)	49 (36,3)	
<b>Infusión linfovascular y perineural combinada</b>				-
Ninguna	5(35,7)	39(42,9)	88(57,9)	
Sólo microvascular	2(14,3)	12(13,2)	15(9,9)	
Sólo perineural	4(28,6)	18(19,8)	31(20,4)	
Ambas	3(21,4)	22(24,2)	18(11,8)	
<b>Grado diferenciación</b>				0,450
Bien diferenciado	7 (30,4)	46 (23,2)	87 (27,8)	
Mod. diferenciado	13 (56,5)	138 (69,7)	196 (62,6)	
Escas. diferenciado	3 (13,0)	14 (7,1)	30 (9,6)	
<b>Grado inflamación</b>				
Nula-ligera	2(33,3)	17 (27,9)	21 (19,6)	
Moderada	2(33,3)	26 (42,6)	30 (28,0)	
Intensa	2(33,3)	18 (29,5)	56 (52,3)	
<b>Extensión extracapsular</b>				0,576
No	6(85,7)	62(69,7)	58(74,4)	
Si	1(14,3)	27(30,3)	20(25,6)	

#### 5.1.2.2.6 Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes

Como se deja reflejado en las tablas 55 y 56 no existieron diferencias significativas en cuanto al tratamiento de los márgenes ni al tipo de tratamiento en los tres grupos de edad. Había una mayor proporción de márgenes tratados en el grupo de edad media

(76,4%) que en los pacientes jóvenes (50%) y en los mayores de 60 (58,5%). La cirugía se utilizó en mayor proporción en los pacientes del grupo de edad media (30,6%) que en los mayores de 60 (19,8%) y que los jóvenes (0%). La radioterapia se empleó más en el grupo de pacientes jóvenes (50%) seguido de los pacientes entre 41 y 60 años (45,8%) y de los pacientes mayores de 60 (38,7%).

**Tabla 55: Tratamiento de los márgenes según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años**

	$\leq 40$ años	41-60 años	$\geq 61$ años	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Tratamiento de los márgenes</b>				
No tratamiento	3(50,0)	17(23,6)	44(41,5)	
Tratamiento	3(50,0)	55(76,4)	62(58,5)	

**Tabla 56: Tipo de tratamiento de los márgenes según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años**

	$\leq 40$ años	41-60 años	$\geq 61$ años	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>				
Ampliación quirúrgica	0(0,0)	22(30,6)	21(19,8)	
Radioterapia	3(50,0)	33(45,8)	41(38,7)	
No tratamiento	3(50,0)	17(23,6)	44(41,5)	

#### 5.1.2.2.7 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

Solamente encontramos diferencias significativas con respecto a la recidiva. Había mayor proporción en los pacientes de edad media (53,7), seguidos de los pacientes mayores (43,8) y de los jóvenes (37). No encontramos diferencias significativas como se refleja en la tabla 57 con respecto a las persistencias y segundos primarios. Parece que había mayor proporción en el grupo de edad entre 41 y 60 años.

**Tabla 57: Variables relacionadas con el seguimiento del paciente según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años**

	$\leq 40$ años	40-60 años	$> 60$ años	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Recidiva</b>				0,034
No	17 (63)	105 (46,3)	207 (56,3)	
Si	10(37)	122 (53,7)	161 (43,8)	
<b>Persistencia</b>				0,308
No	20 (95,2)	137 (94,5)	263 (97,4)	
Si	1 (4,8)	8 (5,5)	7 (2,6)	
<b>Segundo primario</b>				0,162
No	16(100)	139 (86,9)	258 (90,8)	
Si	0 (0)	21 (13,1)	26 (9,2)	

### 5.1.2.2.8 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Como podemos comprobar en la tabla 58 no encontramos diferencias significativas en los grupos de edad con respecto al estado final (vivo o muerto). Parece que había una tendencia a mayor supervivencia en los pacientes jóvenes, seguidos de los de edad media. Sin embargo, encontramos diferencias significativas en relación a la causa de la muerte. La mayor proporción de fallecidos por otra causa se encontraba en los pacientes mayores (32,3%). Eran los pacientes de mediana edad los que más se morían por tumor (42,3%), seguidos de los pacientes mayores (31,8%). La mayor proporción de vivos sin tumor se concentraba en los pacientes jóvenes (55,6%), frente a los pacientes de edad media (36,6%) y a los pacientes mayores de 60 (35,9%).

**Tabla 58: Variables relacionadas con el estado final del paciente según los subgrupos de edad  $\leq 40$  años; 41-60;  $> 60$  años**

	$\leq 40$ años	40 - 60 años	$> 60$ años	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Vivo</b>				0,187
Si	15 (55,6)	88 (38,8%)	139 (37,8)	
No	12 (44,4)	139 (61,2%)	229 (62,2)	
<b>Causa de muerte</b>				0,004
Vivo sin tumor	15 (55,6)	83 (36,6)	132 (35,9)	
Muerto por tumor	8 (29,6)	96 (42,3)	117 (31,8)	
Muerto por otra causa	4 (14,8)	48 (21,1)	119 (32,3)	

## 5.1.3 Análisis bivariante: asociación entre variables

### 5.1.3.1 Combinación de alcohol y tabaco

Como ya se explicó en el apartado de descripción general en nuestra muestra teníamos un 32,1% de no fumadores, un 41,1 % de fumadores y un 26,8% de ex – fumadores. El 42,6% eran no bebedores, el 44,2% bebedores y el 13,2% ex – bebedores. El 27% nunca habían bebido ni fumado y el 73% habían tenido un uso combinado de estos tóxicos sin tener en cuenta la coincidencia temporal. A continuación, relacionaremos el uso combinado de alcohol y tabaco con diversas variables.

**Tabla 59: Factores etiológicos**

Variables	n (%)	IC (95%)
<b>Tabaco</b>	622	
No fumadores	181 (32,1)	28-36
Fumadores	232 (41,1)	37-45
Ex-fumadores	151 (26,8)	23-30
<b>Alcohol</b>	622	
No bebedores	226(42,6)	38-47
Bebedores	234 (44,2)	40-48
Ex-bebedores	70 (13,2)	10-16
<b>Combinación alcohol tabaco</b>		
Nunca bebedor y nunca fumador	153(27)	23-31
Alguna vez bebedor y fumador	413(73)	69-77

#### 5.1.3.1.1 Variables demográficas

Como se puede ver en la tabla 60 existía una asociación significativa entre el uso combinado de alcohol y tabaco y el sexo, siendo mayor en varones (83,5%) que en mujeres (16,5%). En los no consumidores la proporción de mujeres era mayor (71,9%) frente a los varones (28,1%). También existían diferencias significativas en relación a la edad (tabla 61): eran más jóvenes los que hacían un uso combinado de los dos tóxicos (59,97 años) frente a los que nunca habían fumado ni bebido (69,02 años), por lo que podemos deducir que el uso de estos tóxicos en cierto modo pudo acelerar la aparición de CEOO. Tras dividir la muestra en tres grupos de edad (menores de 41 años, entre 41 y 60 y mayores de 60) también se encontró una asociación significativa. El mayor porcentaje de pacientes que hacían un uso combinado de alcohol y tabaco se encontraba en el grupo de edad entre 41 y 60 años (48,2%) frente al 12,4% de no consumidores dentro de este mismo grupo. El mayor porcentaje dentro de los no consumidores se concentraba en los mayores de 60 años (82,4%) frente a un 47,5% de consumidores.

**Tabla 60: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el sexo**

	No bebedor ni fumador	Alguna vez bebedor y fumador	
Variable	n (%)	n (%)	p
Sexo			<0,001
Hombre	43(28,1)	345(83,5)	
Mujer	110(71,9)	68(16,5)	

**Tabla 61: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con los grupos de edad**

	No bebedor ni fumador	Alguna vez bebedor y fumador	
Variable	Media $\pm$ DE n (%)	Media $\pm$ DE n (%)	p
Edad	69,02 $\pm$ 12,93	59,97 $\pm$ 11,75	<0,001
			0,660
$\leq 40$	8(5,2)	18(4,4)	
>40	145(94,8)	395(95,6)	
			<0,001
$\leq 40$	8(5,2)	18(4,4)	
41-60	19(12,4)	199(48,2)	
60	126(82,4)	196(47,5)	

#### 5.1.3.1.2 Variables relacionadas con la clínica del tumor

##### 5.1.3.1.2.1 Localización

Existía una asociación significativa entre el consumo de tabaco y alcohol combinados y la localización, tanto si la agrupábamos en cavidad oral y orofaringe, como si desplegábamos las diferentes sublocalizaciones de la cavidad oral. Había mayor proporción de CEOF en los consumidores (12,3%) frente a los no consumidores (2%) y menor proporción de CEO en los consumidores (87,7%) frente a los no consumidores (98%) como podemos ver en la tabla 62. Podemos deducir por tanto que el uso de alcohol y tabaco

combinados se asociaba más al CEOF que al CEO. Lo mismo ocurría en las localizaciones paladar duro, intramandibular, trigono retromolar, suelo de boca y lengua móvil. Sin embargo, en la encía maxilar, encía mandibular, mucosa yugal y labio había mayor proporción de casos en los que nunca habían fumado ni bebido, por lo que podemos concluir que estas localizaciones se veían menos afectadas por el uso de estos tóxicos conjuntamente.

**Tabla 62: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con la localización**

	No bebedor ni fumador	Alguna vez bebedor y fumador	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Localización</b>			<0,001
Orofaringe	3(2,0)	50(12,3)	
Cavidad oral	145(98)	357(87,7)	
<b>Localización 2</b>			<0,001
Paladar duro	7(4,7)	3(0,7)	
Intramandibular	0(0,0)	4(1)	
Encía maxilar	13(8,8)	18(4,4)	
Encía mandibular	17(11,5)	18(4,4)	
Mucosa yugal	13(8,8)	19(4,7)	
Labio	13(8,8)	24(5,9)	
Trigono retromolar	5(3,4)	41(10,1)	
Suelo de boca	2(1,4)	112(27,5)	
Lengua móvil	75(50,7)	118(29,0)	

#### 5.1.3.1.2.2 Tamaño tumoral

El tamaño tumoral también presentaba una asociación significativa con el uso del alcohol y el tabaco de forma combinada, siendo los tumores ligeramente mayores en estos (2,66cm vs 2,37cm en los no consumidores), (tabla 63).

**Tabla 63: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el tamaño tumoral**

	No bebedor ni fumador	Alguna vez bebedor y fumador	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Tamaño tumoral	2,37 $\pm$ 1,36	2,66 $\pm$ 1,41	0,040

#### 5.1.3.1.3 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

Se asociaban al consumo combinado de alcohol y tabaco de forma significativa el espesor tumoral y el número de adenopatías positivas homolaterales, siendo mayores ambas variables en los consumidores frente a los no consumidores. La diferencia de espesor entre los consumidores y los no consumidores era de aproximadamente 1,9mm. Los usuarios de ambos tóxicos tenían un promedio de ganglios homolaterales positivos aislados en de 1,24 frente a un 0,57 en los no usuarios. La asociación con respecto al número de ganglios contralaterales afectos y al número de mitosis no era significativa, pero los consumidores de alcohol y tabaco tenían una tendencia a presentar valores mayores en estas variables (tabla 64). En la tabla 64 podemos observar que existía una asociación significativa entre el estadio cervical y el uso

combinado de los dos tóxicos. Había mayor proporción de cuellos negativos en los no usuarios de tabaco y alcohol (61,8% frente a 50,5%) y mayor proporción de consumidores en los N1, N2 y N3. Con respecto al estadio histológico las mayores proporciones de estadios tempranos (I y II) se encontraban entre los no consumidores y las mayores frecuencias de estadios tardíos (III y IV), entre los consumidores. También había mayor proporción de invasión vascular en los consumidores (35,7% vs los no consumidores: 14,3%). Los no consumidores tenían mayor proporción de reacción inflamatoria intensa (76,5%), por lo que podemos deducir, que su sistema inmunitario tenía mayor actividad que en los consumidores frente al tumor. Además, había mayor proporción de extensión extracapsular en los consumidores (31,9% vs 11,1%), asociada a peor pronóstico. Concordaba con la mayor proporción de estos pacientes en los estadios mayores.

No había una asociación significativa en relación al estado de los márgenes, pero existía una tendencia como podemos ver en la tabla 64 a mayor afectación entre los consumidores y mayor proporción de márgenes próximos. Tampoco había asociación entre el tamaño tumoral (T), aunque al igual que el estadio, había mayor proporción de tamaños pequeños (T1 y Tx) en los no consumidores, y menor de T2 y T3. El T4 era similar en ambos grupos. Del mismo modo tampoco se encontraba asociación con el grado de diferenciación, la invasión perineural y el tipo de invasión vascular.

**Tabla 64: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el análisis histológico (variables cuantitativas)**

	No bebedor ni fumador	Alguna vez bebedor y fumador	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	6,59 $\pm$ 7,18	8,49 $\pm$ 6,65	0,042
Número de ganglios homolaterales afectados	0,57 $\pm$ 1,35	1,24 $\pm$ 3,58	0,002
Número de ganglios contralaterales afectados	0,09 $\pm$ 0,63	0,27 $\pm$ 2,38	0,110
Número de mitosis por campo	3 $\pm$ 0	6,68 $\pm$ 4,80	0,246



Tabla 65: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el análisis histológico (variables cualitativas)

Variable	No bebedor ni fumador n (%)	Alguna vez bebedor y fumador n (%)	p
<b>Estado de los márgenes</b>			0,072
Afectación microscópica	14(9,3)	55(13,4)	
A < 5 mm	20(13,2)	78(19,1)	
A ≥5mm	117(77,5)	276(67,5)	
<b>T (tamaño tumoral)</b>			0,333
Tx	7(4,6)	15(3,6)	
T1	67(44,1)	148(35,9)	
T2	40(26,3)	134(32,5)	
T3	13(8,6)	48(11,7)	
T4	25(16,4)	67(16,3)	
<b>N (estadío cervical)</b>			0,002
Nx	33(21,7)	67(16,3)	
N0	94(61,8)	208(50,5)	
N1	8(5,3)	48(11,7)	
N2	13(8,6)	54(13,1)	
N3	4(2,6)	35(8,5)	
<b>Estadio histológico global</b>			0,032
0	7(4,6)	14(3,4)	
I	62(40,8)	119(28,9)	
II	31(20,4)	79(19,2)	
III	16(10,5)	63(15,3)	
IV	36(23,7)	137(33,3)	
<b>Invasión vascular</b>			0,004
No	42(85,7)	110(64,3)	
Si	7(14,3)	61(35,7)	
<b>Tipo de invasión vascular</b>			0,586
Linfática	6(100)	44(78,6)	
Linfática +arterial y/o venosa	0(0,0)	12(21,4)	
<b>Invasión perineural</b>			0,072
No	35(68,6)	92(54,4)	
Si	16(31,4)	77(45,6)	
<b>Invasión linfovascular y perineural combinada</b>			0,057
Ninguna	34(64,2)	91(47,4)	
Sólo microvascular	3(5,7)	24(12,5)	
Sólo perineural	12(22,6)	40(20,8)	
Ambas	4(7,5)	37(19,3)	
<b>Grado de diferenciación</b>			0,723
Bien diferenciado	36(27,3)	88(24,2)	
Moderadamente diferenciado	84(63,6)	245(67,5)	
Escasamente diferenciado	12(9,1)	30(8,3)	
<b>Grado de reacción inflamatoria</b>			<0,001
Nula-ligera	4(11,8)	31(26,1)	
Moderada	4(11,8)	45(37,8)	
Intensa	26(76,5)	43(36,1)	
<b>Extensión extracapsular</b>			0,029
No	24(88,9)	94(68,1)	
Si	3(11,1)	44(31,9)	

#### 5.1.3.1.4 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

Como se puede observar en la tabla 66 no se encontró una asociación significativa entre el uso combinado de alcohol y tabaco y la evolución del paciente en cuanto a presentación de recidiva, persistencia o segundo tumor primario. Las diferencias entre ambos grupos eran muy pequeñas, con mayores proporciones para recidiva, persistencia o segundo tumor primario en los consumidores.

Tabla 66: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con la evolución del paciente

	No bebedor ni fumador	Alguna vez bebedor y fumador	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Recidiva</b>			0,707
No	82(53,6)	214(51,8)	
Si	71(46,4)	199(48,2)	
<b>Persistencia</b>			0,571
No	111(97,4)	276(95,8)	
Si	3(2,6)	12(4,2)	
<b>Segundo primario</b>			0,975
No	102(89,5)	269(89,4)	
Si	12(10,5)	32 (10,6)	

#### 5.1.3.1.5 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Existía una asociación significativa entre consumidores de la combinación de alcohol y tabaco y el estado final del paciente. Había mayor proporción de fallecidos entre los consumidores (64,9% vs 49,7%). Las diferencias en relación a la causa de la muerte eran pequeñas si la causa era el tumor (36,8% en los consumidores vs 33,3% en los no consumidores) y mayores si existía otra causa de fallecimiento (29,3% en los consumidores vs 20,3% en los no consumidores), (tabla 67).

Tabla 67: Relación del uso combinado de alcohol y tabaco con el estado final del paciente

	No bebedor ni fumador	Alguna vez bebedor y fumador	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Vivo</b>			0,001
Si	77(50,3)	145(35,1)	
No	76(49,7)	268(64,9)	
<b>Causa de muerte</b>			0,015
Vivo sin tumor	71(46,4)	140(33,9)	
Muerto por tumor	51(33,3)	152(36,8)	
Muerto por otra causa	31(20,3)	121(29,3)	

#### 5.1.3.2 Alcohol

##### 5.1.3.2.1 Variables demográficas

Existía una asociación significativa entre el consumo de alcohol y el sexo. Encontramos mayor proporción de varones entre los bebedores (85,5%) y los ex - bebedores (90%) que de mujeres (14,5% y 10% respectivamente) y menor proporción de varones en los no bebedores (44,2%) frente a las mujeres (55,8%), (tabla 68).

También existía una asociación significativa entre la edad y el consumo de alcohol. La edad media era mayor en no bebedores (66,24), seguida de ex – bebedores (60,27) y de bebedores (59,42), por lo que podemos deducir algo similar a lo que ocurría con el consumo combinado de alcohol y tabaco, que aceleraba el proceso de aparición de CEOO. De forma similar estaba

asociado a los grupos de edad menor de 41 años, entre 41 y 60 años y mayor de 60 años. Había mayor proporción de no bebedores en los menores de 41 y en los mayores de 60 y mayor proporción de bebedores y ex – bebedores en el grupo de edad entre 41 y 60 (tabla 69).

**Tabla 68: Relación entre el alcohol y el sexo**

	No bebedor	Bebedor	Ex-bebedor	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
Sexo				<0,001
Hombre	100(44,2)	200(85,5)	63(90,0)	
Mujer	126(55,8)	34(14,5)	7(10,0)	

**Tabla 69: Relación entre alcohol y edad**

	No bebedor	Bebedor	Ex-bebedor	
Variable	n (%) Media $\pm$ DE	n (%) Media $\pm$ DE	n (%) Media $\pm$ DE	p
Edad	66,24 $\pm$ 13,61	59,42 $\pm$ 11,30	60,27 $\pm$ 10,05	<0,001
				0,215
$\leq 40$	13(5,8)	8(3,4)	1(1,4)	
>40	213(94,2)	226(96,6)	69(98,6)	
				<0,001
$\leq 40$	13(5,8)	8(3,4)	1(1,4)	
41-60	53(23,5)	123(52,6)	33(47,1)	
>60	160(70,8)	103(44,0)	36(51,4)	

#### 5.1.3.2.2 Variables relacionadas con factores etiológicos

Existía una asociación significativa entre el consumo de alcohol y el de tabaco. Había mayor proporción de no fumadores entre los no bebedores (64,2%) y de fumadores entre los bebedores (65,2%) y ex – bebedores (43,5%). También existía una alta proporción de ex – fumadores entre los ex – bebedores (46,4%), (tabla 70).

**Tabla 70: Relación entre el consumo de alcohol y el consumo de tabaco**

	No bebedor	Bebedor	Ex-bebedor	
Variable	n (%) Media $\pm$ DE	n (%) Media $\pm$ DE	n (%) Media $\pm$ DE	p
Tabaco				<0,001
No fumador	145(64,2)	21(9)	7(10,1)	
Fumador	34(15,0)	152(65,2)	30(43,5)	
Ex - fumador	47(20,8)	60(25,8)	32(46,4)	
Número de cigarillos al día	23,32 $\pm$ 18,19	26,75 $\pm$ 13,47	31,88 $\pm$ 16,81	0,119
Tiempo de exposición al tabaco en años	28,33 $\pm$ 2,89	33,00 $\pm$ 7,78	28,33 $\pm$ 14,57	0,605
Gramos al día de alcohol		61,96 $\pm$ 53,74	40,00 $\pm$ 34,64	0,432

### 5.1.3.2.3 Variables relacionadas con la clínica del tumor

#### 5.1.3.2.3.1 Localización

Existía una asociación significativa entre consumo de alcohol y localización, pero no significativa si desplegábamos las sublocalizaciones de la cavidad oral. Había mayor proporción de CEO en todos los supuestos (no bebedor, bebedor y ex – bebedor), pero el mayor porcentaje dentro de orofaringe se concentraba en los ex – bebedores, mientras que en cavidad oral en los no – bebedores. No existía una relación clara causa efecto entre el uso de alcohol y la localización (tabla 71).

**Tabla 71: Relación entre el consumo de alcohol y la localización**

Variable	No bebedor n (%)	Bebedor n (%)	Ex-bebedor n (%)	p
<b>Localización</b>				0,033
Orofaringe	15(6,8)	23(10)	12(17,4)	
Cavidad oral	205(93,2)	207(90,0)	57(82,6)	
<b>Localización 2</b>				
Orofaringe	15(6,8)	23(10)	12(17,4)	
Paladar duro	7(3,2)	3(1,3)	0(0)	
Labio	20(9,1)	9(3,9)	1(1,4)	
Lengua móvil	92(41,8)	73(31,7)	19(27,5)	
Suelo de boca	16(3,7)	74(32,2)	18(26,1)	
Intramandibular	1(0,5)	2(0,9)	1(1,4)	
Mucosa yugal	21(9,5)	5(2,2)	3(4,3)	
Trígono retromolar	12(5,5)	22(9,6)	19(14,5)	
Encía maxilar	17(7,7)	9(3,9)	3(4,3)	
Encía mandibular	19(8,6)	10(4,3)	2(2,9)	

#### 5.1.3.2.3.2 Tamaño tumoral

Había una relación significativa con el tamaño tumoral, siendo mayor en los ex – bebedores (2,92cm) seguido de los bebedores (2,73cm) y de los no bebedores (2,41). Esto se debía a que muchos pacientes se consideraban ex – bebedores si habían dejado de beber poco tiempo antes del diagnóstico, que generalmente eran los que realizaban un uso más abusivo.

**Tabla 72: Relación entre alcohol y tamaño tumoral**

Variable	No bebedor Media ±DE	Bebedor Media ±DE	Ex-bebedor Media ±DE	p
Tamaño tumoral	2,41±1,32	2,73±1,46	2,92±1,38	0,011

### 5.1.3.2.4 Variables relacionadas con el análisis anatomopatológico

Existía una asociación significativa entre el consumo de alcohol y el número de adenopatías homolaterales positivas. El promedio de adenopatías afectas fue de 1,39 en los bebedores, 1,36 en los ex – bebedores y 0,71 en los no bebedores. No se relacionaron de forma significativa el espesor tumoral, el número de adenopatías contralaterales positivas ni el número de mitosis por campo, aunque los valores de estas variables eran mayores en los bebedores y ex – bebedores que en los no bebedores. El hecho de que fueran mayores en los

ex -bebedores que en los bebedores se puede explicar porque muchos de los que se consideraron ex -bebedores dejaron el hábito poco antes del diagnóstico. También existía una asociación entre el consumo de alcohol y el estadiaje cervical, la invasión vascular y el grado de reacción inflamatoria. Había mayor proporción de cuellos negativos entre los no bebedores (58,2%) frente a los bebedores (49,1%) y los ex – bebedores (48,6%) y mayor proporción de cuellos positivos entre los bebedores y los ex – bebedores en comparación con los no bebedores (tablas 73 y 74). El porcentaje de invasión vascular era mayor en los ex -bebedores (42,1%), que en los bebedores (36,8%) y que en los no bebedores (19,7%). La proporción del grado de reacción inflamatoria intensa era mayor en no bebedores (66%) que en bebedores (35,1%) y que en ex – bebedores (33,3%). Los grados de inflamación moderada y leve eran mayores en los bebedores y ex -bebedores como se puede observar en la tabla 74. Al igual que en el apartado del consumo conjunto de alcohol y tabaco, se concluye que los no bebedores tenían mayor capacidad de defensa a nivel local contra el tumor. No fueron significativos el resto de los parámetros, aunque encontramos una mayor proporción de márgenes libres entre los no bebedores y de márgenes próximos y afectos entre los bebedores y los ex – bebedores. Al igual que con el uso combinado de alcohol y tabaco, encontramos un mayor porcentaje de tamaños pequeños (T1) entre los no bebedores, tamaños mayores (T2 y T3) entre los bebedores y ex – bebedores y en T4 los porcentajes se aproximaban. Lo mismo ocurría con la invasión extracapsular. Aunque los datos no eran significativos encontramos mayor porcentaje en los bebedores y ex – bebedores.

**Tabla 73: Relación entre el consumo de alcohol y el análisis histopatológico (variables cuantitativas)**

	No bebedor	Bebedor	Ex-bebedor	
Variable	<b>Media ±DE</b>	<b>Media ±DE</b>	<b>Media ±DE</b>	p
Espesor tumoral	7,06±6,52	8,33±6,54	10,24±9,21	2,161
Número de ganglios homolaterales afectos	0,71±1,75	1,39±4,05	1,36±0,54	0,009
Número de ganglios contralaterales afectos	0,08±0,57	0,30±2,74	0,54±2,76	0,347
Número de mitosis por campo	3,67±0,58	7,11±4,69	7,30±6,13	0,485

Tabla 74: Relación entre el consumo de alcohol y el análisis histopatológico (variables cualitativas)

Variable	No bebedor n (%)	Bebedor n (%)	Ex-bebedor n (%)	p
<b>Estado de los márgenes</b>				0,112
Afectación microscópica	23(10,3)	31(13,4)	11(16,2)	
A < 5 mm	30(13,4)	48(20,7)	13(19,1)	
A ≥ 5mm	171(76,3)	153(65,9)	44(64,7)	
<b>T (tamaño tumoral)</b>				0,359
Tx	9(4)	8(3,4)	3(4,3)	
T1	96(42,7)	76(32,5)	24(34,3)	
T2	62(27,6)	84(35,9)	20(28,6)	
T3	20(8,9)	28(12,0)	11(15,7)	
T4	38(16,9)	38(16,2)	12(17,1)	
<b>N (estadio cervical)</b>				0,007
Nx	48(21,3)	33(14,1)	11(15,7)	
N0	131(58,2)	115(49,1)	34(48,6)	
N1	17(7,6)	29(12,4)	8(11,4)	
N2	23(10,2)	32(13,7)	10(14,3)	
N3	6(2,7)	25(10,7)	7(10,0)	
<b>Estadio histológico global</b>				0,086
0	9(4,0)	8(3,4)	2(2,9)	
I	85(37,8)	61(26,1)	18(25,7)	
II	46(20,4)	47(20,1)	10(14,3)	
III	27(12,0)	35(15,0)	14(20,0)	
IV	58(25,8)	83(35,5)	26(37,1)	
<b>Invasión vascular</b>				0,017
No	61(80,3)	60(63,2)	22(57,9)	
Si	15(19,7)	35(36,8)	16(42,1)	
<b>Tipo de invasión vascular</b>				
Linfática	11(84,6)	28(82,4)	11(84,6)	
Linfática +arterial y/o venosa	2(15,4)	6(17,6)	2(15,4)	
<b>Invasión perineural</b>				0,295
No	49(64,5)	51(53,1)	20(54,1)	
Si	27(35,5)	45(46,9)	17(45,9)	
<b>Invasión linfovascular y perineural</b>				0,295
Ninguna	49(59,8)	51(46,4)	18(42,9)	
Sólo microvascular	6(7,3)	14(12,7)	7(16,7)	
Sólo perineural	18(22,0)	24(21,8)	8(19,0)	
Ambas	9(11,0)	21(19,1)	9(21,4)	
<b>Grado dif.</b>				0,308
Bien diferenciado	55(27,5)	49(24,0)	12(18,5)	
Moderadamente diferenciado	128(64,0)	134(65,7)	50(76,9)	
Escasamente diferenciado	17(8,5)	21(10,3)	3(4,6)	
<b>Grado inflamación</b>				0,006
Nula-ligera	6(12,8)	23(31,1)	4(19,0)	
Moderada	10(21,3)	25(33,8)	10(47,6)	
Intensa	31(66,0)	26(35,1)	7(33,3)	
<b>Extensión extracapsular</b>				0,100
No	42(87,5)	54(62,8)	18(72,0)	
Si	6(12,5)	32(37,2)	7(28,0)	

### 5.1.3.2.5 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

No había una asociación significativa entre el consumo de alcohol y el desarrollo de recidiva, persistencia o segundo tumor primario. Los porcentajes de recidiva eran mayores en ex – bebedores (60%) que en no bebedores (47,8%) y que en bebedores (46,6%). Las proporciones de persistencia eran muy similares en los no bebedores (4,3%) y los bebedores (4,2%), mayores que en los ex – bebedores (2,3%). La mayor frecuencia de segundos primarios se encontraba en los ex -bebedores (12,8%), seguida de los bebedores (12,4%) y de los no bebedores (9,5%).

**Tabla 75: Relación entre el consumo de alcohol y el seguimiento del paciente.**

	No bebedor	Bebedor	Ex-bebedor	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Recidiva</b>				0,131
No	118(52,2)	125(53,4)	28(40,0)	
Si	108(47,8)	109(46,6)	42(60,0)	
<b>Persistencia</b>				0,843
No	156(95,7)	161(95,8)	42(97,7)	
Si	7(4,3)	7(4,2)	1(2,3)	
<b>Segundo primario</b>				0,655
No	152(90,5)	148(87,6)	41(87,2)	
Si	16(9,5)	21(12,4)	6(12,8)	

### 5.1.3.2.6 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Existía una asociación significativa entre el estado final del paciente y el consumo de alcohol. El mayor porcentaje de vivos se encontraba entre los no bebedores (46,9%) frente a un 35,9% de bebedores y un 21,4% de ex – bebedores. La mayor proporción de fallecidos se concentraba entre los ex – bebedores (78,6%), seguida de los bebedores (64,1%) y de los no bebedores (53,1%).

Si analizamos la causa de la muerte como se puede observar en la tabla 76, la mayor parte de ex – bebedores (47,1%) y de bebedores (36,8%) morían por tumor, mientras que la mayor parte de no bebedores (44,2%) estaban vivos sin tumor. El mayor porcentaje de fallecidos por otra causa se recogía dentro de los ex – bebedores (31,4%) seguido de los bebedores (29,1%) y de los no bebedores (21,2%).

**Tabla 76: Variables relacionadas con el estado final del paciente**

	No bebedor	Bebedor	Ex-bebedor	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Vivo</b>				<0,001
Si	106(46,9)	84(35,9)	15(21,4)	
No	120(53,1)	150(64,1)	55(78,6)	
<b>Causa de muerte</b>				0,007
Vivo sin tumor	100(44,2)	80(34,2)	15(21,4)	
Muerto por tumor	78(34,5)	86(36,8)	33(47,1)	
Muerto por otra causa	48(21,2)	68(29,1)	22(31,4)	



## 5.1.3.3 Tabaco

## 5.1.3.3.1 Variables demográficas

No existía una asociación significativa entre el consumo de tabaco y el sexo, pero había una mayor proporción de varones ex – fumadores (88,1%) y fumadores (82,3%) y de mujeres no fumadoras (65,7%), (tabla 77). El consumo de tabaco estaba asociado de forma significativa a la edad. Los no fumadores tenían una media de 68,78 años, frente a los fumadores (56,59 años) y los ex – fumadores (63,60). Concluimos lo mismo que en el caso de los consumidores de alcohol y de alcohol y tabaco conjuntamente: el consumo de tabaco aceleraba el proceso de desarrollo de CEOO. Si realizamos el análisis del consumo por grupos de edad (menores de 41, entre 41 y 60 y mayores de 60 años) también encontramos diferencias significativas. Al igual que en el consumo de alcohol y tabaco había mayor porcentaje de fumadores en el grupo de edad entre los 41 y 60 años (61,6%) y de no fumadores en los mayores de 60 años (81,8%) (tabla 78).

Tabla 77: Relación entre el consumo de tabaco y el sexo

Variable	No fumador n (%)	Fumador n (%)	Ex fumador n (%)	p
<b>Sexo</b>				
Hombre	62(34,3)	191(82,3)	133(88,1)	
Mujer	119(65,7)	41(17,7)	18(11,9)	

Tabla 78: Relación entre el consumo de tabaco y la edad.

Variable	No fumador Media $\pm$ DE n (%)	Fumador Media $\pm$ DE n (%)	Ex fumador Media $\pm$ DE n (%)	p
<b>Edad</b>	68,78 $\pm$ 12,58	56,59 $\pm$ 10,74	63,60 $\pm$ 11,72	<0,001
				0,852
$\leq 40$	8(4,4)	12(5,2)	6(4,0)	
>40	173(95,6)	220(94,8)	145(96,0)	
				<0,001
$\leq 40$	8(4,4)	12(5,2)	6(4,0)	
41-60	25(13,8)	143(61,6)	50(33,1)	
>60	148(81,8)	77(33,2)	95(62,9)	

## 5.1.3.3.2 Variables relacionadas con factores etiológicos

Los fumadores consumían de media 25,23 cigarrillos al día, mientras que los ex – fumadores consumían 33,83. El tiempo de exposición al tabaco en los fumadores, aunque no relacionado de forma significativa fue de 32,36 años, mientras que en los ex – fumadores fue de 28,29 años.

Tras relacionar el consumo de alcohol con el consumo de tabaco encontramos una asociación significativa, al igual que en el apartado anterior. El mayor porcentaje de fumadores eran bebedores y a la inversa, el mayor porcentaje de bebedores eran fumadores (70,4%). La mayor proporción de ex – fumadores eran bebedores (43,2%). El 83,8% de los no fumadores eran no bebedores, (tabla 79). El consumo de tabaco se asociaba de forma significativa a un consumo medio de alcohol de 71 gramos. El hecho de ser ex – fumador se relacionaba con un consumo medio de 55 gramos y el ser no fumador a un consumo de 24,29 gramos.

**Tabla 79: Relación entre el consumo de tabaco, el número de cigarrillos, el tiempo de exposición al tabaco y el alcohol.**

Variable	No fumador Media $\pm$ DE n (%)	Fumador Media $\pm$ DE n (%)	Ex fumador Media $\pm$ DE n (%)	p
Número de cigarrillos al día		25,23 $\pm$ 13,70	33,83 $\pm$ 17,54	0,032
Tiempo de exposición al tabaco en años		32,36 $\pm$ 10,73	28,29 $\pm$ 6,87	0,139
<b>Alcohol</b>				<0,001
No bebedor	145(83,8)	34(15,7)	47(33,8)	
Bebedor	21(12,1)	152(70,4)	60(43,2)	
Ex-bebedor	7(4,0)	30(13,9)	32(23,0)	
Gramos al día de alcohol	24,29 $\pm$ 21,49	71,00 $\pm$ 43,74	55,00 $\pm$ 68,36	0,006

### 5.1.3.3.3 Variables relacionadas con la clínica del tumor

#### 5.1.3.3.3.1 Localización

La localización se asociaba de forma significativa al consumo de tabaco, tanto en los grupos cavidad oral y orofaringe, como si desplegábamos la cavidad oral en sus sublocalizaciones. Los mayores porcentajes en los tres grupos (no fumadores, fumadores y ex – fumadores) se localizaban en cavidad oral. El mayor porcentaje en cavidad oral pertenecía al grupo de no fumadores (97,1%), seguido de fumadores (89,5%) y de ex – fumadores (84%). En orofaringe la mayor proporción correspondía a los ex – fumadores (16%), seguida de fumadores (10,5%) y de no fumadores (2,9%), por lo que parecía que el CEOF estaba más relacionado con este hábito tóxico. Cuando analizamos las sublocalizaciones de cavidad oral sólo encontramos mayores proporciones entre los fumadores y los ex – fumadores en trigono retromolar y suelo de boca, por lo que podemos concluir que el resto de las áreas no se veían tan afectadas por el consumo de este tóxico.

**Tabla 80: Relación entre el consumo de tabaco y la localización**

Variable	No fumador n (%)	Fumador n (%)	Ex fumador n (%)	p
<b>Localización</b>				<0,001
Orofaringe	5(2,9)	24(10,5)	24(16,0)	
Cavidad oral	169(97,1)	205(89,5)	126(84,0)	
<b>Localización 2</b>				<0,001
Orofaringe	5(2,9)	24(10,5)	24(16,0)	
Paladar duro	8(4,6)	2(0,9)	0(0)	
Labio	14(8,0)	11(4,8)	11(7,3)	
Lengua móvil	87(50)	61(26,6)	45(30,0)	
Suelo de boca	5(2,9)	80(34,9)	29(19,3)	
Intramandibular	1(0,6)	1(0,4)	2(1,3)	
Mucosa yugal	14(8,0)	5(2,2)	13(8,7)	
Trigono retromolar	7(4,0)	24(10,5)	15(10,0)	
Encía maxilar	14(8,0)	11(4,8)	5(3,3)	
Encía mandibular	19(10,9)	10(4,4)	6(4,0)	

#### 5.1.3.3.2 Tamaño tumoral

No observamos en la tabla 81 una asociación significativa entre el tamaño del tumor y el consumo de tabaco. Parece que había un mayor tamaño en los fumadores (2,74), seguido de los ex – fumadores (2,49) y de los no fumadores (2,43).

**Tabla 81: Relación entre el consumo de alcohol y el tamaño tumoral**

	No fumador	Fumador	Ex fumador	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Tamaño tumoral	2,43 $\pm$ 1,47	2,74 $\pm$ 1,43	2,49 $\pm$ 1,22	0,075

#### 5.1.3.3.4 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

Como podemos comprobar en la tabla 82 sólo existía una asociación significativa entre el consumo de tabaco y el número de ganglios homolaterales afectos, siendo mayor en los ex - fumadores (1,38), seguido de los fumadores (1,12) y de los no fumadores (0,73). No había una relación significativa con respecto al espesor tumoral, número de ganglios contralaterales afectos y número de mitosis por campo, pero se observaba que el espesor tumoral era mayor en los fumadores y ex – fumadores, al igual que el número de ganglios contralaterales afectos y el número de mitosis por campo.

Como se puede evidenciar en la tabla 83 existía una asociación significativa entre el consumo de tabaco y el estadiaje cervical, el estadiaje global, la infiltración vascular, y el grado de reacción inflamatoria. Había mayor porcentaje de no fumadores en los cuellos negativos (59,4%) y en los cuellos no tratados (23,3%) y mayor porcentaje de cuellos positivos en los fumadores y ex – fumadores. Esto seguía un paralelismo con los apartados anteriores (consumo de alcohol y consumo combinado de alcohol y tabaco). Con respecto a los estadios, el mayor porcentaje de estadios tempranos (0 y I) se concentraban en los no fumadores (6,1 y 39,4% respectivamente). Los estadios II, III y IV tenían sus mayores proporciones en los fumadores y ex – fumadores. Esta parte también seguía un paralelismo con los apartados anteriores que relacionaban el estadio global con el alcohol y el consumo combinado de alcohol y tabaco. En la misma línea, había mayor proporción de invasión vascular en los fumadores (38,9%) seguidos de los ex – fumadores (29,7%) en comparación con los no fumadores (19,7%). El grado de reacción inflamatoria intensa tenía su mayor porcentaje en los no fumadores. Los grados moderado y ligero eran más frecuentes en los ex – fumadores y fumadores. Concluimos lo mismo que en apartados anteriores: el consumo de tabaco reducía la respuesta inflamatoria en defensa contra el tumor. El resto de las variables tenían una asociación no significativa, pero encontramos mayor porcentaje de márgenes libres entre los no fumadores y de márgenes próximos y afectos en los fumadores y exfumadores. Los tamaños tumorales pequeños (Tx y T1) tenían su mayor frecuencia en los no fumadores, mientras que T2, T3 y T4 eran más frecuentes en los fumadores y ex – fumadores. La extensión extracapsular también tenía frecuencias mayores en los fumadores y ex – fumadores.

Tabla 82: Relación entre el consumo de tabaco y el análisis histopatológico (variables cuantitativas)

	No fumador	Fumador	Ex fumador	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	6,74 $\pm$ 6,86	8,28 $\pm$ 6,99	9,02 $\pm$ 6,42	0,120
Número de ganglios homolaterales afectos	0,73 $\pm$ 1,98	1,12 $\pm$ 2,98	1,38 $\pm$ 4,38	0,011
Número de ganglios contralaterales afectos	0,08 $\pm$ 0,59	0,09 $\pm$ 0,47	0,63 $\pm$ 3,98	0,626
Número de mitosis por campo	3,00 $\pm$ 0,00	7,13 $\pm$ 5,16	6,33 $\pm$ 4,21	0,114

Tabla 83: Relación entre el consumo de tabaco y el análisis histopatológico (variables cualitativas)

	No fumador	Fumador	Ex fumador	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Estado de los márgenes</b>				0,241
Afectación microscópica				
A < 5 mm	18(10,1)	33(14,3)	18(12,0)	
A $\geq$ 5mm	30(16,9)	34(14,8)	34(22,7)	
<b>T (tamaño tumoral)</b>				0,152
Tx	11(6,1)	4(1,7)	7(4,6)	
T1	77(42,8)	80(34,6)	58(38,4)	
T2	49(27,2)	76(32,9)	49(32,5)	
T3	15(8,3)	27(11,7)	18(11,9)	
T4	28(15,6)	44(19,0)	19(12,6)	
<b>N (estadio cervical)</b>				<0,001
Nx	42(23,3)	26(11,3)	31(20,5)	
N0	107(59,4)	120(51,9)	74(49,0)	
N1	8(4,4)	36(15,6)	12(7,9)	
N2	15(8,3)	30(13,0)	22(14,6)	
N3	8(4,4)	19(8,2)	12(7,9)	
<b>Estadio histológico global</b>				0,015
0	11(6,1)	4(1,7)	6(4,0)	
I	71(39,4)	66(28,6)	44(29,1)	
II	36(20,0)	40(17,3)	34(22,5)	
III	18(10,0)	41(17,7)	19(12,6)	
IV	44(24,4)	80(34,6)	48(31,8)	
<b>Invasión vascular</b>				0,038
No	49(80,3)	58(61,1)	45(70,3)	
Si	12(19,7)	37(38,9)	19(29,7)	
<b>Tipo de invasión vascular</b>				-
Linfática	9(90,0)	26(72,2)	15(93,8)	
Linfática +arterial y/o venosa	1(10)	10(27,8)	1(6,3)	
<b>Invasión perineural</b>				0,078
No	42(68,9)	48(50,5)	37(57,8)	
Si	19(31,1)	47(49,5)	27(42,2)	
<b>Invasión linfovascular y perineural</b>				0,361
Ninguna	40(61,5)	48(44,0)	37(52,1)	
Sólo microvascular	6(9,2)	14(12,8)	7(9,9)	
Sólo perineural	13(20,0)	24(22,0)	15(21,1)	
Ambas	6(9,2)	23(21,1)	12(16,9)	
<b>Grado diferenc.</b>				0,612
Bien diferenciado	42(27,5)	52(25,0)	29(22,0)	
Moderadamente diferenciado	96(62,7)	142(68,3)	90(68,2)	
Escasamente diferenciado	15(9,8)	14(6,7)	13(9,8)	
<b>Grado inflamación</b>				0,001
Nula-ligera	6(14,3)	21(28,4)	8(22,2)	
Moderada	6(14,3)	27(36,5)	16(44,4)	
Intensa	30(71,4)	26(35,1)	12(33,3)	
<b>Extensión extracapsular</b>				0,456
No	26(78,8)	61(71,8)	31(66,0)	
Si	7(21,2)	24(28,2)	16(34,0)	

#### 5.1.3.3.5 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

No existía una asociación significativa entre el consumo de tabaco y el desarrollo de una recidiva, persistencia o un segundo tumor primario. Las proporciones eran muy similares en todos los grupos.

**Tabla 84: Relación entre el consumo de tabaco y el seguimiento del paciente.**

Variable	No fumador n (%)	Fumador n (%)	Ex fumador n (%)	p
<b>Recidiva</b>				0,927
No	96(53,0)	122(52,6)	77(51,0)	
Si	85(47,0)	110(47,4)	74(49,0)	
<b>Persistencia</b>				
No	130(97,7)	155(94,5)	101(97,1)	
Si	3(2,3)	9(5,5)	3(2,9)	
<b>Segundo primario</b>				0,232
No	121(89,6)	143(86,7)	107(93,0)	
Si	14(10,4)	22(13,3)	8(7,0)	

#### 5.1.3.3.6 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Existía una asociación significativa entre el consumo de tabaco y el estado final del paciente. El mayor porcentaje de fallecidos se encontraba en los fumadores (67,7%), seguido de los exfumadores (60,9%) y de los no fumadores (51,4%). El mayor porcentaje de pacientes vivos se hallaba entre los no fumadores (48,6%). Si analizamos la causa de la muerte, la mayor proporción de fallecidos por tumor se concentraba en los fumadores (40,1%). Lo mismo ocurría con los fallecidos por otra causa, con porcentajes muy similares entre los fumadores (29,3%) y los ex – fumadores (29,1%).

**Tabla 85: Relación entre el consumo de tabaco y el estado final del paciente.**

Variable	No fumador n (%)	Fumador n (%)	Ex fumador n (%)	p
<b>Vivo</b>				0,003
Si	88(48,6)	75(32,3)	59(39,1)	
No	93(51,4)	157(67,7)	92(60,9)	
<b>Causa de muerte</b>				0,031
Vivo sin tumor	82(45,3)	71(30,6)	58(38,4)	
Muerto por tumor	60(33,1)	93(40,1)	49(32,5)	
Muerto por otra causa	39(21,5)	68(29,3)	44(29,1)	

## 5.1.3.4 Sexo

## 5.1.3.4.1 Variables demográficas

Existía una asociación significativa entre el sexo y la edad. Los varones presentaban el CEOO a una edad más temprana (61,71años) frente a las mujeres (66,37 años) (tabla 86). También existía una asociación significativa cuando relacionamos el sexo con los grupos de edad menores de 41, entre 41 y 60 y mayores de 60. La mayor proporción de varones se encontraban en el grupo de edad entre 41 y 60 años, mientras que la mayor proporción de mujeres se hallaban entre los mayores de 60 años (72,3%).

Tabla 86: Relación entre el sexo y la edad

Variable	Hombre Media $\pm$ DE n (%)	Mujer Media $\pm$ DE n (%)	p
Edad	61,71 $\pm$ 12,61	66,37 $\pm$ 13,21	<0,001
Grupo de edad			0,201
$\leq 40$	15(3,6)	12(5,8)	
>40	401(96,4)	194(94,2)	
Grupo de edad 2			<0,001
$\leq 40$	15(3,6)	12(5,8)	
41-60	182(43,8)	45(21,8)	
>60	219(52,6)	149(72,3)	

## 5.1.3.4.2 Variables relacionadas con factores etiológicos

Como vimos en apartados anteriores existía una asociación significativa entre el sexo y el consumo de alcohol y tabaco. Había una mayor proporción de no fumadores en las mujeres (66,9%) y mayor proporción de fumadores y exfumadores en los varones (49,5 y 34,5% respectivamente). Lo mismo ocurría con el alcohol: la mayor parte de mujeres eran no bebedoras (75,4%) y la mayoría de los varones eran bebedores y ex - bebedores (55,1 y 17,4% respectivamente). En los consumidores de alcohol, la cantidad variaba de un sexo a otro de forma significativa. Las mujeres consumían de media 27,5 gramos de alcohol al día, frente a los varones que consumían 65,32 gramos / día. No existía asociación significativa con el número de cigarrillos al día ni con el tiempo de exposición al tabaco, pero la tendencia era que ambos parámetros fueran mayores en los varones.

Tabla 87: Relación entre el sexo y los hábitos tóxicos.

Variable	Hombre n (%) Media $\pm$ DE	Mujer n (%) Media $\pm$ DE	p
<b>Tabaco</b>			<0,001
No fumador	62(16,1)	119(66,9)	
Fumador	191(49,5)	41(23,0)	
Ex - fumador	133(34,5)	18(10,1)	
Número de cigarillos al día	27,84 $\pm$ 15,66	23,61 $\pm$ 10,68	0,322
Tiempo de exposición al tabaco	32,20 $\pm$ 11,02	28,00 $\pm$ 4,0	0,133
<b>Alcohol</b>			<0,001
No bebedor	100(27,5)	126(75,4)	
Bebedor	200(55,1)	34(20,4)	
Ex-bebedor	63(17,4)	7(4,2)	
Gramos al día de alcohol	65,32 $\pm$ 54,01	27,50 $\pm$ 31,05	0,011



#### 5.1.3.4.3 Variables relacionadas con la clínica del tumor

##### 5.1.3.4.3.1 Localización

No existía una asociación significativa entre el sexo y la localización cuando la agrupábamos en orofaringe y cavidad oral, pero esa asociación se hacía significativa cuando desplegábamos las sublocalizaciones de la cavidad oral. Había mayor proporción de CEOF, labio, suelo de boca y trigono retromolar en los varones, y mayor frecuencia en paladar duro, lengua móvil, mucosa yugal y encía maxilar y mandibular en mujeres.

**Tabla 88: Relación entre sexo y localización**

Variable	Hombre n (%)	Mujer n (%)	p
<b>Localización</b>			0,145
Orofaringe	42(10,2)	13(6,6)	
Cavidad oral	369(89,8)	184(93,4)	
<b>Localización 2</b>			<0,001
Orofaringe	42(10,2)	13(6,6)	
Paladar duro	0(0)	11(5,6)	
Labio	34(8,3)	12(6,1)	
Lengua móvil	123(29,9)	96(48,7)	
Suelo de boca	104(25,3)	13(6,6)	
Intramandibular	4(1,0)	0(0)	
Mucosa yugal	22(5,4)	14(7,1)	
Trigono retromolar	42(10,2)	7(3,6)	
Encía maxilar	21(5,1)	14(7,1)	
Encía mandibular	19(4,6)	17(8,6)	

##### 5.1.3.4.3.2 Tamaño tumoral

El tamaño tumoral se asociaba de forma significativa al sexo. Las mujeres presentaban tumores más pequeños (2,29cm) que los varones (2,66cm).

**Tabla 89: Relación entre el sexo y el tamaño tumoral**

Variable	Hombre Media $\pm$ DE	Mujer Media $\pm$ DE	p
<b>Tamaño tumoral</b>	2,66 $\pm$ 1,41	2,29 $\pm$ 1,33	0,004

#### 5.1.3.4.4 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

Existía una asociación significativa entre el número de adenopatías patológicas homolaterales y el sexo: el número era mayor en varones (1,16) frente a mujeres (0,75). No había relación significativa entre el sexo y el espesor tumoral, el número de mitosis o adenopatías contralaterales afectas, pero había una tendencia a que estos parámetros fueran mayores en varones (tabla 90). Como se puede observar en la tabla 91 existía una asociación significativa entre la invasión vascular y el sexo: existía una mayor proporción de casos con invasión vascular en varones (35,7%), que en mujeres (22,1%). No había una relación significativa con el resto de los parámetros, pero se podía observar una tendencia a que fueran mayores en los varones. El porcentaje de márgenes próximos y afectos era mayor en varones.



Las mujeres tenían mayor proporción de tamaños tumorales pequeños (Tis y T1) y los varones mayor proporción de T2, T3 y T4. Con respecto al estadiaje cervical ocurría lo mismo, había mayor proporción de cuellos no realizados o cuellos negativos en mujeres, y mayor proporción de cuellos positivos en varones. Como consecuencia los estadios tempranos eran más frecuentes en mujeres y los tardíos en varones. El grado de reacción inflamatoria intensa era más frecuente en mujeres, por lo que se deduce que su sistema inmunitario era más activo frente al tumor. La extensión extracapsular también concentraba mayor proporción en varones.

**Tabla 90: Relación entre el sexo y el análisis histopatológico (variables cuantitativas)**

	Hombre	Mujer	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	8,28 $\pm$ 6,85	8,04 $\pm$ 6,88	0,848
Número de ganglios homolaterales afectos	1,16 $\pm$ 3,84	0,75 $\pm$ 1,93	0,027
Número de ganglios contralaterales afectos	0,27 $\pm$ 2,39	0,09 $\pm$ 0,57	0,643
Número de mitosis por campo	6,71 $\pm$ 4,88	5,33 $\pm$ 2,66	0,787

**Tabla 91: Relación entre el sexo y el análisis histopatológico (variables cualitativas).**

	Hombre	Mujer	
Variable	n (%)	n (%)	p
<b>Estado de los márgenes</b>			0,779
Afectación microscópica			
A < 5 mm	51(12,4)	24(11,9)	
A $\geq$ 5mm	76(18,4)	33(16,3)	
<b>T (tamaño tumoral)</b>			0,538
Tx	285(69,2)	145(71,8)	
T1	18(4,3)	11(5,4)	
T2	154(37,2)	89(43,6)	
T3	131(31,6)	56(27,5)	
T4	46(11,1)	20(9,8)	
<b>N (estadio cervical)</b>			0,056
Nx	65(15,7)	28(13,7)	
N0	209(50,5)	117(57,4)	
N1	76(18,4)	45(22,1)	
N2	47(11,4)	15(7,4)	
N3	49(11,8)	20(9,8)	
<b>Estadio histológico global</b>			0,057
0	33(8,0)	7(3,4)	
I	17(4,1)	11(5,4)	
II	123(29,7)	81(39,7)	
III	81(19,6)	41(20,1)	
IV	63(15,2)	24(11,8)	
<b>Invasión vascular</b>			0,035
No	130(31,4)	47(23,0)	
Si	99(64,3)	60(77,9)	
<b>Tipo de invasión vascular</b>			1,000
Linfática	55(35,7)	17(22,1)	
Linfática +arterial y/o venosa	41(78,8)	11(84,6)	
<b>Invasión perineural</b>			0,174
No	11(21,2)	2(15,4)	
Si	84(55,3)	51(64,6)	
<b>Invasión linfovascular y perineural</b>			0,298
Ninguna	68(44,7)	28(35,4)	
Sólo microvascular	84(48,0)	48(58,5)	
Sólo perineural	23(13,1)	6(7,3)	
Ambas	36(20,6)	17(20,7)	
	32(18,3)	11(13,4)	

	Hombre	Mujer	
<b>Grado de diferenciación</b>			0,040
Bien diferenciado	85(23,6)	55(31,6)	
Moderadamente diferenciado	247(68,6)	100(57,5)	
Escasamente diferenciado	28(7,8)	19(10,9)	
<b>Grado de reacción inflamatoria</b>			0,114
Nula-ligera	31(24,2)	9(19,6)	
Moderada	47(36,7)	11(23,9)	
Intensa	50(39,1)	26(56,5)	
<b>Extensión extracapsular</b>			0,129
No	91(69,5)	35(81,4)	
Si	49(30,5)	8(18,6)	

#### 5.1.3.4.5 Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes

No existía una relación significativa entre el tratamiento de los márgenes y el sexo. Había una tendencia a que se tratasen menos en las mujeres, siendo subsidiarias en la mayor parte de veces de ampliación quirúrgica, mientras que los varones se trataban en mayor proporción con radioterapia.

**Tabla 92: Relación entre el sexo y el tratamiento de los márgenes**

Variable	Hombre n (%)	Mujer n (%)	p
<b>Tratamiento de los márgenes</b>			0,288
No	41(32,3)	23(40,4)	
Si	86(67,7)	34(59,6)	
<b>Tipo de tratamiento de los márgenes</b>			0,430
Ampliación quirúrgica	29(22,8)	14(24,6)	
Radioterapia	57(44,9)	20(35,1)	
No tratamiento	41(32,3)	23(40,4)	

#### 5.1.3.4.6 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

No existía una asociación significativa entre el sexo y el desarrollo de una recidiva, persistencia o segundo tumor primario. Los porcentajes eran similares en los tres grupos, salvo en los segundos primarios, cuya proporción era ligeramente superior en los varones (11,5% vs7,4%).

**Tabla 93: Relación entre el sexo y la evolución del paciente**

Variable	Hombre n (%)	Mujer n (%)	p
<b>Recidiva</b>			0,397
No	225(54,1)	104(50,5)	
Si	191(45,9)	102(49,5)	
<b>Persistencia</b>			0,802
No	276(96,2)	144(96,6)	
Si	11(3,8)	5(3,4)	
<b>Segundo primario</b>			0,174
No	276(88,5)	137(92,6)	
Si	36(11,5)	11(7,4)	

#### 5.1.3.4.7 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Como podemos observar en la tabla 94 existía una asociación significativa entre sexo y estado final del paciente. La mayor proporción de fallecimientos se encontraba en los varones (65,9%) frente a las mujeres (51,5%). Si analizamos la causa de la muerte, había mayor proporción de mujeres vivas sin tumor. La mayor frecuencia de fallecimientos por tumor se daba en los varones (36,5%) seguidos muy de cerca por las mujeres (33,5%). Estas diferencias eran mayores cuando la causa del fallecimiento era otra (30,3% vs 21,8%).

**Tabla 94: Relación entre el sexo y el estado final del paciente.**

Variable	Hombre n (%)	Mujer n (%)	p
<b>Vivo</b>			0,001
Si	142(34,1)	100(48,5)	
No	274(65,9)	106(51,5)	
<b>Causa de muerte</b>			0,012
Vivo sin tumor	138(33,2)	92(44,7)	
Muerto por tumor	152(36,5)	69(33,5)	
Muerto por otra causa	126(30,3)	45(21,8)	

#### 5.1.3.5 Intervalos temporales hasta el diagnóstico y tratamiento

Como explicamos en el apartado de la descripción de la muestra, el tiempo de seguimiento medio fue de 5,95 años, con una desviación estándar de 4,84. El paciente tardaba en ser atendido por el especialista desde que se notaba el primer síntoma aproximadamente 6,07 meses (DE 13,29). Desde que era diagnosticado se tardaba una media de 28,58 días (DE 18,22) en recibir tratamiento. El tiempo medio de ingreso era de 1,46 días (DE 2,42) y el tiempo que tardaba el paciente en recidivar como promedio era de 24,17 meses (DE 31,17) en el caso de que se produjera este hecho.

**Tabla 95: Variables relacionadas con los intervalos temporales de diagnóstico, de tratamiento y de seguimiento**

Variable	Media $\pm$ DT	Mediana	Rango
Tiempo del especialista (meses)	6,07 $\pm$ 13,29	2,02	0,00-111,74
Tiempo de tratamiento (días)	28,58 $\pm$ 18,22	25,00	0,00-169,00
Tiempo de ingreso (días)	1,46 $\pm$ 2,42	1,00	0,00-32,00
Tiempo hasta recidiva (meses)	24,17 $\pm$ 31,17	11,51	0,13-163,72

#### 5.1.3.5.1 Variables demográficas

Los varones tardaban menos en acudir al especialista que las mujeres de forma significativa (5,44 vs 7,65 meses). El tiempo de ingreso era mayor para los varones (1,55 días) que para las mujeres (1,26 días) de forma significativa. El tiempo de tratamiento y el tiempo hasta la recidiva no estaban asociados al sexo, pero había una tendencia a que fueran tiempos más cortos en varones que en mujeres, como se refleja en la tabla 96.

Había una relación lineal en la misma dirección entre el tiempo de tratamiento y la edad. A mayor edad, más se tardó en aportarle tratamiento al paciente de forma significativa (tabla 97).

Como podemos ver en la tabla 98 existía una asociación significativa entre los intervalos temporales (tiempo del especialista y tiempo de tratamiento) y los grupos de edad menores de 41, entre 41 y 60 y mayores de 60 años. El tiempo que tardaban los pacientes en acudir al especialista era mayor a medida que aumentaba la edad. Pasamos de 3,37 meses en los menores de 41 años, a 4,97 meses en los que estaban entre 41 y 60 y a 7,19 meses en los mayores de 60 años. El tiempo de tratamiento era menor en el grupo entre 41 y 60 años (26,36 días), seguido de los pacientes jóvenes (28,2 días) y de los pacientes mayores de 60 (29,99 días). El tiempo de ingreso y el tiempo hasta la recidiva no mostraron una asociación significativa, pero había una tendencia a que fueran mayores en el grupo entre 41 y 60, seguidos de los pacientes jóvenes y a continuación de los pacientes mayores de 60 años, (tabla 104).

**Tabla 96: Relación entre los tiempos hospitalarios y el sexo**

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
<b>Variable</b>	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE
<b>Sexo (p)</b>	0,030	0,715	0,019	0,112	
<b>Hombre</b>	5,44 $\pm$ 13,13	28,27 $\pm$ 17,47	1,55 $\pm$ 2,43	22,51 $\pm$ 31,00	5,73 $\pm$ 4,75
<b>Mujer</b>	7,65 $\pm$ 13,75	29,22 $\pm$ 19,67	1,26 $\pm$ 2,38	27,31 $\pm$ 31,41	6,42 $\pm$ 5,00

**Tabla 97: Relación entre los tiempos hospitalarios y la edad**

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
<b>Variable</b>	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE
<b>Edad (coeficiente de correlación; p)</b>	0,119; 0,179	0,097; 0,018	-0,064; 0,115	-0,015; 0,806	-0,118; 0,003

**Tabla 98: Relación entre los tiempos hospitalarios y los grupos de edad**

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
<b>Variable</b>	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE
<b>Grupo de edad (p)</b>	0,589	0,444	0,890	0,165	
$\leq 40$	3,37 $\pm$ 1,87	28,2 $\pm$ 20,00	1,38 $\pm$ 1,98	26,61 $\pm$ 51,02	6,89 $\pm$ 6,07
$>40$	6,18 $\pm$ 13,54	28,60 $\pm$ 18,15	1,46 $\pm$ 2,44	24,11 $\pm$ 30,64	5,91 $\pm$ 4,78
<b>Grupo de edad 2 (p)</b>	0,031	0,043	0,102	0,319	
$\leq 40$	3,37 $\pm$ 1,87	28,2 $\pm$ 20,00	1,38 $\pm$ 1,98	26,61 $\pm$ 51,02	6,89 $\pm$ 6,07
41-60	4,97 $\pm$ 15,12	26,36 $\pm$ 15,99	1,82 $\pm$ 3,16	28,17 $\pm$ 36,07	6,57 $\pm$ 5,37
$>60$	7,19 $\pm$ 12,09	29,99 $\pm$ 19,27	1,24 $\pm$ 1,83	21,14 $\pm$ 25,68	5,51 $\pm$ 4,33

### 5.1.3.5.2 Variables relacionadas con factores etiológicos

Existía una asociación significativa entre el tiempo de tratamiento, el tiempo de ingreso y el hábito de fumar. El tiempo desde que el paciente se diagnosticaba hasta que se trataba era menor en fumadores (26,68 días), seguido de ex – fumadores (29,6 días) y de no fumadores (30,87 días). El tiempo de ingreso era mayor en fumadores (1,88 días), seguido de exfumadores (1,33 días) y de no fumadores (1,07 días). También estaba asociado de forma significativa el tiempo de ingreso con el consumo combinado de alcohol y tabaco. Era mayor en los consumidores (1,62 días) frente a los no consumidores (1,09 días). Con respecto al alcohol, aunque los datos no eran significativos, parece que había un mayor tiempo de ingreso en los ex – bebedores (2,04 días), seguidos de los bebedores (1,54 días) y de los no bebedores (1,26 días). El tiempo del especialista era mayor en los no fumadores (6,94 meses) y en los ex – bebedores (12,77 meses).

Tabla 99: Relación entre los tiempos hospitalarios y los factores de riesgo.

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE
<b>Tabaco (p)</b>	0,105	0,025	0,006	0,392	
No fumador	6,94 $\pm$ 12,58	30,87 $\pm$ 19,83	1,07 $\pm$ 0,70	22,07 $\pm$ 23,78	5,96 $\pm$ 4,63
Fumador	5,38 $\pm$ 15,11	26,68 $\pm$ 16,54	1,88 $\pm$ 3,43	24,86 $\pm$ 35,67	6,02 $\pm$ 5,01
Exfumador	6,30 $\pm$ 11,06	29,60 $\pm$ 18,79	1,33 $\pm$ 1,95	23,85 $\pm$ 30,16	5,81 $\pm$ 4,81
<b>Nº cigarillos (coeficiente de correlación; p)</b>	0,010 ; 0,953	-0,106 ; 0,293	-0,026 ; 0,793	-0,070 ; 0,648	-0,006 ; 0,953
<b>Alcohol (p)</b>	0,143	0,663	0,148	0,270	
No bebedor	6,20 $\pm$ 9,68	29,14 $\pm$ 18,12	1,26 $\pm$ 2,21	24,35 $\pm$ 27,37	5,85 $\pm$ 4,56
Bebedor	4,49 $\pm$ 10,15	28,26 $\pm$ 17,32	1,54 $\pm$ 2,15	20,57 $\pm$ 29,38	5,81 $\pm$ 5,06
Ex-bebedor	12,77 $\pm$ 29,56	29,15 $\pm$ 24,16	2,04 $\pm$ 4,06	30,35 $\pm$ 39,94	5,83 $\pm$ 5,02
Gramos de alcohol día (coeficiente de correlación; pO)	-0,180; 0,341	0,022; 0,877	0,143; 0,301	-0,259; 0,233	-0,093; 0,502
<b>Combinación alcohol y tabaco (p)</b>	0,124	0,120	0,039	0,595	
No bebedor ni fumador	4,88 $\pm$ 5,67	30,30 $\pm$ 19,27	1,09 $\pm$ 0,74	22,32 $\pm$ 24,10	6,11 $\pm$ 4,55
Alguna vez fumador y bebedor	6,46 $\pm$ 15,26	28,20 $\pm$ 17,91	1,62 $\pm$ 2,85	24,10 $\pm$ 32,88	5,85 $\pm$ 4,93

### 5.1.3.5.3 Variables relacionadas con la clínica del tumor

No existía ninguna asociación significativa entre los intervalos temporales y la localización del tumor. Se acercaba a la significación la relación del tiempo de especialista y los grupos cavidad oral y orofaringe. El tiempo era menor para orofaringe (2,90 meses) que para cavidad oral (6,46 meses), (tabla 100). El tamaño tumoral estaba asociado de forma

significativa con el tiempo del especialista, el tiempo de ingreso, el tiempo de recidiva y el tiempo de seguimiento, como se puede ver en la tabla 101. En todas estas variables había una relación lineal de dirección contraria. A mayor tamaño tumoral menor era el tiempo del especialista, el tiempo de ingreso, el tiempo de recidiva y el tiempo de seguimiento.

**Tabla 100: Relación entre los tiempos hospitalarios y la localización**

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE
<b>Localización (p)</b>	0,058	0,078	0,529	0,776	
Orofaringe	2,90 $\pm$ 5,57	31,70 $\pm$ 17,14	1,89 $\pm$ 4,40	24,71 $\pm$ 28,16	5,06 $\pm$ 3,84
Cavidad oral	6,46 $\pm$ 14,05	28,23 $\pm$ 18,33	1,42 $\pm$ 2,15	23,75 $\pm$ 31,31	6,07 $\pm$ 4,94
<b>Localización 2(p)</b>	0,137	0,095	0,103	0,550	
Orofaringe	2,90 $\pm$ 5,57	31,70 $\pm$ 17,14	1,89 $\pm$ 4,40	24,71 $\pm$ 28,16	5,06 $\pm$ 3,84
Paladar duro	2,01	31,27 $\pm$ 22,56	1,00 $\pm$ 0,00	27,46 $\pm$ 18,85	8,43 $\pm$ 5,09
Labio	6,81 $\pm$ 5,58	33,16 $\pm$ 18,46	1,53 $\pm$ 4,20	40,63 $\pm$ 49,14	6,87 $\pm$ 4,91
Lengua móvil	6,29 $\pm$ 11,93	25,26 $\pm$ 13,78	1,30 $\pm$ 1,68	21,29 $\pm$ 26,47	6,10 $\pm$ 4,83
Suelo de boca	2,68 $\pm$ 2,90	29,45 $\pm$ 23,79	1,71 $\pm$ 2,44	23,69 $\pm$ 33,75	6,52 $\pm$ 5,31
Intramandibular		31,5 $\pm$ 11,85	5,75 $\pm$ 8,34	28,70 $\pm$ 34,51	4,33 $\pm$ 2,62
Mucosa yugal	8,88 $\pm$ 17,70	25,40 $\pm$ 10	1,26 $\pm$ 1,24	36,17 $\pm$ 48,23	5,65 $\pm$ 4,84
Trígono retromolar	16,99 $\pm$ 33,54	28,40 $\pm$ 14,07	1,38 $\pm$ 1,25	28,08 $\pm$ 36,21	5,83 $\pm$ 4,96
Encía maxilar	7,98 $\pm$ 8,35	33,15 $\pm$ 25,93	1,20 $\pm$ 0,58	15,13 $\pm$ 20,39	4,20 $\pm$ 4,47
Encía mandibular	1,66 $\pm$ 1,27	32,09 $\pm$ 21,09	1,06 $\pm$ 0,54	18,05 $\pm$ 14,23	5,37 $\pm$ 4,84

**Tabla 101: Relación entre los tiempos hospitalarios y el tamaño tumoral**

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
	Coficiente de correlación; p	Coficiente de correlación; p	Coficiente de correlación; p	Coficiente de correlación; p	Coficiente de correlación; p
<b>Tamaño tumoral</b>	-0,190; 0,039	-0,058; 0,206	-0,121; 0,007	-0,257; <0,001	-0,201; <0,001

#### 5.1.3.5.4 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

Existía una asociación significativa entre el estado de los márgenes y el tiempo hasta la recidiva. Aquellos pacientes con márgenes afectos tardaban menos en recidivar en caso de que se produjera el evento (17,28 meses) que los que tenían márgenes próximos (21,95) y que los que no tenían márgenes afectos (26,78 meses). Con respecto al tamaño tumoral T, existía una asociación significativa con el tiempo de ingreso y con el tiempo hasta recidiva. El tiempo de ingreso era mayor a medida que aumentaba el T: Tx (0,714 días), T1 (1,41 días), T2 (1,27 días), T3 (1,58 días) y T4 (2,11 días). Podemos observar en la tabla 102 que el ingreso era mayor para los T1 que para los T2, pero en general, los tamaños mayores se



relacionaban con mayor número de días de ingreso. Con respecto al tiempo hasta la recidiva, también aumentaba a medida que disminuía la T. Los Tx tardaban de media 34,78 meses en recidivar, los T1, 32,92 meses, los T2 20,43, los T3 13,49 y los T4 17,63 meses. Los T3 tardaban menos en recidivar en nuestra muestra, pero en general, a mayor tamaño tumoral, menor era el tiempo en que se producía la recidiva. El estadio cervical se relacionaba de forma significativa con el tiempo de tratamiento y el tiempo de ingreso. No había una relación clara en cuanto al estadio cervical y el tiempo de tratamiento. Parece que había una tendencia a que los cuellos negativos y los N1 tardasen menos en tratarse (27,80 y 23,77 días respectivamente), frente a los N2 y los N3. (30,13 y 26,18 días respectivamente). Paradójicamente, los cuellos no tratados tardaban más que todo el resto, de media 33,42 días, quizás, porque se le daba menos prioridad a la hora de la programación. También estaba asociado de forma significativa al tiempo de ingreso. A mayor estadio cervical mayor tiempo de ingreso: N0 (1,18 días), N1 (1,84 días), N2 (2,17 días), N3 (2,19 días). El estadio global se relacionaba de forma significativa tanto con el tiempo de tratamiento, como con el tiempo de ingreso y el tiempo hasta la recidiva. El tiempo de tratamiento era menor en los estadios avanzados (I, II y III) con 26,26 días, 25,20 días y 28,94 días respectivamente que en los estadios tempranos (I y 0) con 31,09 días y 30,64 días respectivamente. Ocurría lo contrario con el tiempo de ingreso, a mayor estadio, mayor tiempo de ingreso. Los estadios III y IV ingresaban de media 1,50 y 2,05 días y los estadios 0, I y II, 0,70, 1,23 y 1,14 días. Como es lógico, la asociación con el tiempo hasta la recidiva en caso de que se produjera el evento era inversamente proporcional al estadio. Los estadios 0 y I tardaban en recidivar 34,78 meses y 35,60 meses respectivamente. Los estadios II, III y IV tardaban 20,45, 18,47 y 18,38 meses respectivamente. La extensión extracapsular se asociaba al tiempo de tratamiento, siendo menor cuando era positiva (24,96 días), que cuando era negativa (27,85 días).

Como podemos observar en la tabla 103 existía una asociación significativa entre el número de ganglios homolaterales afectos y el tiempo de ingreso, el tiempo hasta recidiva y el tiempo de seguimiento. Con el tiempo de ingreso mantenía una relación lineal en la misma dirección, a mayor número de ganglios afectos, mayor era el tiempo de ingreso. Ocurría lo contrario con el tiempo hasta la recidiva y el tiempo de seguimiento, una relación lineal en dirección contraria: a mayor número de ganglios homolaterales afectos menor era el tiempo hasta la recidiva y el tiempo de seguimiento.

El número de ganglios contralaterales positivos se asociaba de forma significativa al tiempo de tratamiento y al tiempo de ingreso, con una relación lineal en la misma dirección. A mayor número de ganglios mayor era el tiempo de tratamiento y el número de días de ingreso.

El espesor tumoral tenía una relación significativa y lineal, con el tiempo de tratamiento, el tiempo de ingreso, el tiempo hasta la recidiva y el tiempo de seguimiento. Era en diferente dirección con el tiempo de tratamiento y el tiempo hasta la recidiva: a mayor espesor menor tiempo de tratamiento y menor tiempo de recidiva. Seguía la misma dirección en el tiempo de ingreso y tiempo de seguimiento. Cuanto mayor era el espesor tumoral, mayores eran estos tiempos.



Tabla 102: Relación entre los tiempos hospitalarios y el análisis histopatológico (variables cualitativas)

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
<b>Variable</b>	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE
<b>Estado de los márgenes (p)</b>	0,499	0,683	0,310	0,012	
Afectación microscópica	5,85 $\pm$ 9,82	31,25 $\pm$ 20,45	1,19 $\pm$ 1,33	17,28 $\pm$ 19,45	3,92 $\pm$ 4,33
A < 5 mm	3,02 $\pm$ 2,90	29,12 $\pm$ 22,59	1,60 $\pm$ 3,45	21,95 $\pm$ 34,58	5,22 $\pm$ 4,80
A $\geq$ 5mm	6,94 $\pm$ 15,25	27,86 $\pm$ 16,23	1,45 $\pm$ 2,24	26,78 $\pm$ 32,07	6,47 $\pm$ 4,78
<b>T (tamaño tumoral), p</b>	0,546	0,337	<0,001	<0,001	
Tx	3,55 $\pm$ 3,26	31,00 $\pm$ 24,77	,714 $\pm$ 0,81	34,78 $\pm$ 26,17	7,11 $\pm$ 4,36
T1	8,08 $\pm$ 14,02	29,95 $\pm$ 19,74	1,41 $\pm$ 2,85	32,92 $\pm$ 37,75	6,91 $\pm$ 4,85
T2	3,72 $\pm$ 4,76	27,11 $\pm$ 14,28	1,27 $\pm$ 1,10	20,43 $\pm$ 27,74	5,76 $\pm$ 4,80
T3	3,11 $\pm$ 4,59	25,59 $\pm$ 14,56	1,58 $\pm$ 2,25	13,49 $\pm$ 18,99	4,35 $\pm$ 4,47
T4	8,54 $\pm$ 23,51	29,92 $\pm$ 20,90	2,11 $\pm$ 3,33	17,63 $\pm$ 23,68	4,62 $\pm$ 4,76
<b>N (estadio cervical), p</b>	0,166	0,012	<0,001	0,269	
Nx	5,52 $\pm$ 6,17	33,42 $\pm$ 23,26	1,38 $\pm$ 3,01	24,48 $\pm$ 32,27	5,76 $\pm$ 4,67
N0	7,9 $\pm$ 17,34	27,80 $\pm$ 17,83	1,18 $\pm$ 1,21	27,53 $\pm$ 33,70	6,72 $\pm$ 4,87
N1	2,27 $\pm$ 2,46	23,77 $\pm$ 10,58	1,84 $\pm$ 2,07	22,24 $\pm$ 28,73	4,61 $\pm$ 4,66
N2	2,50 $\pm$ 3,13	30,13 $\pm$ 17,42	2,17 $\pm$ 4,47	16,98 $\pm$ 27,30	4,91 $\pm$ 4,59
N3	5,10 $\pm$ 6,72	26,18 $\pm$ 10,20	2,19 $\pm$ 3,04	19,04 $\pm$ 21,84	4,25 $\pm$ 4,87
<b>Estadio histológico global (p)</b>	0,287	0,042	<0,001	<0,0001	
0	3,55 $\pm$ 3,26	30,64 $\pm$ 25,15	0,70 $\pm$ 0,82	34,78 $\pm$ 26,17	6,62 $\pm$ 3,56
I	8,51 $\pm$ 14,59	31,09 $\pm$ 20,87	1,23 $\pm$ 2,14	35,60 $\pm$ 38,97	7,05 $\pm$ 4,75
II	4,16 $\pm$ 5,57	26,26 $\pm$ 14,68	1,14 $\pm$ 0,73	20,45 $\pm$ 27,55	6,53 $\pm$ 5,08
III	2,90 $\pm$ 4,33	25,20 $\pm$ 13,87	1,50 $\pm$ 1,64	18,47 $\pm$ 25,43	4,79 $\pm$ 4,56
IV	6,21 $\pm$ 17,06	28,94 $\pm$ 17,47	2,05 $\pm$ 3,61	18,38 $\pm$ 25,77	4,75 $\pm$ 4,76
<b>Invasión vascular (p)</b>	0,312	0,471	0,260	0,270	
No	4,57 $\pm$ 10,22	27,70 $\pm$ 15,56	1,38 $\pm$ 1,36	23,15 $\pm$ 29,57	4,86 $\pm$ 3,88
Si	8,73 $\pm$ 23,05	26,02 $\pm$ 13,36	2,23 $\pm$ 4,39	18,14 $\pm$ 23,29	4,40 $\pm$ 4,17
<b>Tipo de invasion vascular (p)</b>	1	0,894	0,270	0,740	
Linfática	11,08 $\pm$ 27,44	25,45 $\pm$ 13,15	1,68 $\pm$ 2,17	20,45 $\pm$ 26,54	5,02 $\pm$ 4,49
Linfática +arterial y/o venosa	4,28 $\pm$ 4,67	23,92 $\pm$ 10,73	4,92 $\pm$ 8,95	9,25 $\pm$ 5,01	2,05 $\pm$ 2,46
<b>Invasión perineural (p)</b>	0,756	0,351	0,619	0,711	
No	6,35 $\pm$ 12,00	26,74 $\pm$ 16,12	1,56 $\pm$ 1,88	20,53 $\pm$ 26,82	4,68 $\pm$ 3,72
Si	6,78 $\pm$ 19,42	27,70 $\pm$ 13,19	1,69 $\pm$ 3,53	19,59 $\pm$ 26,55	4,35 $\pm$ 4,18
<b>Invasión linfovascular y perineural (p)</b>	0,443	0,683	0,201	0,382	
Ninguna	5,72 $\pm$ 12,17	27,54 $\pm$ 16,18	1,40 $\pm$ 1,45	22,23 $\pm$ 27,93	5,13 $\pm$ 3,95
Sólo microvascular	4,51 $\pm$ 1,27	25,25 $\pm$ 15,30	2,29 $\pm$ 3,14	14,88 $\pm$ 22,26	4,40 $\pm$ 4,39
Sólo perineural	2,81 $\pm$ 2,88	28,66 $\pm$ 14,12	1,30 $\pm$ 1,35	19,22 $\pm$ 28,63	4,32 $\pm$ 4,31
Ambas	9,36 $\pm$ 24,74	26,55 $\pm$ 12,06	2,20 $\pm$ 5,11	20,08 $\pm$ 24,19	4,40 $\pm$ 4,06
<b>Grado de diferenciación (p)</b>	0,196	0,120	0,103	0,144	
Bien diferenciado	5,041 $\pm$ 5,85	26,29 $\pm$ 14,70	1,63 $\pm$ 2,47	31,23 $\pm$ 36,59	6,81 $\pm$ 5,11
Moderadamente diferenciado	7,09 $\pm$ 16,67	28,11 $\pm$ 16,56	1,46 $\pm$ 2,59	21,08 $\pm$ 28,05	5,48 $\pm$ 4,76
Escasamente diferenciado	2,66 $\pm$ 3,55	30,11 $\pm$ 14,48	1,40 $\pm$ 2,08	17,45 $\pm$ 17,50	5,03 $\pm$ 4,55
<b>Grado de reacción inflamatoria (p)</b>	0,272	0,419	0,410	0,103	
Nula-ligera	4,65 $\pm$ 7,52	23,88 $\pm$ 15,84	2,25 $\pm$ 2,92	13,96 $\pm$ 16,44	4,41 $\pm$ 4,65
Moderada	3,03 $\pm$ 3,39	25,93 $\pm$ 13,16	1,25 $\pm$ 1,13	27,08 $\pm$ 39,38	7,01 $\pm$ 5,02
Intensa	6,11 $\pm$ 6,47	28,37 $\pm$ 14,44	1,21 $\pm$ 1,15	30,21 $\pm$ 41,42	7,22 $\pm$ 5,11
<b>Extensión extracapsular (p)</b>	0,378	0,031	0,057	0,279	
No	2,89 $\pm$ 3,26	27,85 $\pm$ 15,41	2,10 $\pm$ 3,67	20,30 $\pm$ 28,74	4,90 $\pm$ 4,94
Si	4,55 $\pm$ 6,35	24,96 $\pm$ 9,74	1,87 $\pm$ 2,55	16,40 $\pm$ 18,21	4,28 $\pm$ 4,07

Tabla 103: Relación entre los tiempos hospitalarios y el análisis histopatológico (variables cuantitativas)

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
	Coefficiente de correlación; p	Coefficiente de correlación; p	Coefficiente de correlación; p	Coefficiente de correlación; p	Coefficiente de correlación; p
Número de ganglios homolaterales afectos	-0,182; 0,056	0,027; 0,561	0,161; <0,001	-0,136; 0,039	-0,246; <0,001
Número de ganglios contralaterales afectos	0,151; 0,138	0,134; 0,007	0,112; 0,022	0,083; 0,261	-0,072; 0,139
Espesor tumoral	0,369; 0,145	-0,193; 0,024	0,271; 0,001	-0,267; 0,033	-0,209; 0,014
Número de mitosis por campo	0,836; 0,003	-0,023; 0,889	0,163; 0,315	0,163; 0,426	0,166; 0,306

#### 5.1.3.5.5 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

El tiempo de recidiva era aproximadamente de 24,71 meses en caso de que se produjera el evento. El tiempo en que se diagnosticaba la persistencia era de media 3,09 meses. La persistencia se asociaba de forma significativa al tiempo de tratamiento. Parece que los pacientes con persistencia habían tardado más días en tratarse que los que no la presentaban (34,23 días vs 29,95 días). El tiempo medio en presentarse un segundo tumor primario, aunque no asociado de forma significativa era de 53,29 meses (Tabla 104).

Tabla 104: Relación entre los tiempos hospitalarios y la evolución del paciente

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
Variable	Media ±DE	Media ±DE	Media ±DE	Media ±DE	Media ±DE
Recidiva, p	0,654	0,417	0,292	0,005	
No	6,08±15,61	28,61±16,12	1,36±2,22		6,96±4,82
Si	6,05±9,68	28,55±20,35	1,57±2,62	24,71±31,52	4,84±4,62
Persistencia, p	0,964	0,004	0,219	0,040	
No	6,46±13,89	29,95±19,41	1,29±1,97		6,76±4,70
Si	2,25±1,33	34,23±22,68	1,27±1,10	3,09±2,12	2,01±2,19
Segundo primario, p	0,396	0,902	0,112	0,807	
No	6,19±14,20	29,62±18,30	1,35±2,55		5,63±4,31
Si	4,71±7,76	25,77±18,01	1,49±1,27	53,29±46,37	7,09±4,11

#### 5.1.3.5.6 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Se asociaban de forma significativa el tiempo del especialista al estado final del tumor. Paradójicamente los fallecidos eran los que menos tardaban en ser valorados por el especialista desde que tenían el primer síntoma (3,45 meses vs 10,40 meses), probablemente, porque estos notaban el primer síntoma en estadios más avanzados. También se asociaba de forma significativa al estado final del paciente, el tiempo de ingreso y el tiempo hasta la recidiva. Los fallecidos tuvieron un tiempo de ingreso mayor (1,68 días) que los no fallecidos

(1,11 días). Del mismo modo, los fallecidos tardaron menos tiempo en tener una recidiva (18,82 meses) vs los no fallecidos (41,28 meses). Si analizamos la causa de la muerte encontramos diferencias significativas en el tiempo de ingreso y en el tiempo hasta la recidiva. Los pacientes fallecidos por tumor habían tenido un mayor tiempo de ingreso (1,72 días) que los fallecidos por otra causa (1,58) y que los vivos sin tumor (1,12 días). Con respecto al tiempo hasta la recidiva, en los fallecidos había sido el más corto (18,35 meses), seguido por los fallecidos por otra causa (29,18 meses) y en comparación con los vivos sin tumor (39,80 meses).

**Tabla 105: Relación entre los tiempos hospitalarios y el estado final del paciente**

	Tiempo de especialista (meses)	Tiempo de tratamiento (días)	Tiempo de ingreso (días)	Tiempo hasta recidiva (meses)	Tiempo de seguimiento (años)
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE
Vivo (p)	0,037	0,820	<0,001	<0,001	
Si	10,40 $\pm$ 20,19	28,41 $\pm$ 17,99	1,11 $\pm$ 1,25	41,28 $\pm$ 41,98	8,87 $\pm$ 4,85
No	3,45 $\pm$ 4,68	28,69 $\pm$ 18,38	1,68 $\pm$ 2,92	18,82 $\pm$ 24,71	4,11 $\pm$ 3,82
Causa de muerte (p)	0,40	0,417	0,001	<0,001	
Vivo sin tumor	10,40 $\pm$ 20,19	28,35 $\pm$ 17,88	1,12 $\pm$ 1,28	39,80 $\pm$ 41,09	8,94 $\pm$ 4,87
Muerto por tumor	3,41 $\pm$ 5,35	27,25 $\pm$ 15,32	1,72 $\pm$ 2,89	18,35 $\pm$ 24,62	3,19 $\pm$ 3,32
Muerto por otra causa	3,50 $\pm$ 3,51	30,54 $\pm$ 21,61	1,58 $\pm$ 2,87	29,18 $\pm$ 34,52	5,55 $\pm$ 4,14

#### 5.1.3.6 Márgenes quirúrgicos

El 12 % de nuestra muestra tuvo márgenes afectos como se explicó en el apartado de descripción general de la muestra. El 17,8% márgenes a menos de 5mm y el 70% márgenes libres. Relacionamos el estado de los márgenes quirúrgicos con las diferentes variables a continuación.

**Tabla 106: Estado de los márgenes quirúrgicos**

Estado de los márgenes	n (%)
Afectación	75(12,2)
A< de 5 mm	109(17,8)
A $\geq$ de 5 mm	430(70)

#### 5.1.3.6.1 Variables demográficas

Como ya vimos en el apartado de análisis bivalente según el sexo, no existía una asociación significativa con los márgenes quirúrgicos, pero había un mayor porcentaje de márgenes afectos y próximos en los varones si los comparábamos con las mujeres.

La edad tampoco se asociaba de forma significativa a los márgenes quirúrgicos, ni cuando realizábamos agrupaciones por intervalos de edad. El mayor porcentaje de márgenes afectos y próximos se encontraba entre los mayores de 60 años, seguidos de los pacientes que tenían entre 41 y 60 años.

Tabla 107: Relación entre los márgenes quirúrgicos y el sexo

	Afectación	A < de 5 mm	A ≥ de 5 mm	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
Sexo				0,779
Hombre	51(68,0)	76(69,7)	285(66,3)	
Mujer	24(32,0)	33(30,3)	145(33,7)	

Tabla 108: Relación entre los márgenes quirúrgicos y la edad

	Afectación	A < de 5 mm	A ≥ de 5 mm	
Variable	Media ±DE n (%)	Media ±DE n (%)	Media ±DE n (%)	p
Edad	63,15±13,79	63,37±12,12	63,25±13,16	0,964
Grupo de edad	n (%)	n (%)	n (%)	
≤40	2(2,7)	4(3,7)	21(4,9)	
>40	73(97,3)	105(96,3)	409(95,1)	
Grupo de edad 2				
≤40	2(2,7)	4(3,7)	21(4,9)	
41-60	34(45,3)	38(34,9)	152(35,3)	
>60	39(52,0)	67(61,5)	257(59,8)	

#### 5.1.3.6.2 Variables relacionadas con factores etiológicos

No existía una asociación significativa entre el consumo de tabaco, el número de cigarrillos, el consumo de alcohol, los gramos de alcohol al día, la combinación de ambos factores de riesgo y la existencia de márgenes próximos o afectados, pero parece que había una tendencia a que estos valores fueran mayores.

Tabla 109: Relación entre los márgenes quirúrgicos y los factores de riesgo alcohol y tabaco

	Afectación	A < de 5 mm	A ≥ de 5 mm	
Variable	Media ±DE n (%)	Media ±DE n (%)	Media ±DE n (%)	p
<b>Tabaco</b>				0,241
No fumador	18(26,1)	30(30,6)	130(33,2)	
Fumador	33(47,8)	34(34,7)	163(41,7)	
Ex - fumador	18(26,1)	34(34,7)	98(25,1)	
Número de cigarrillos al día	25,71±10,94	30,57±21,88	26,56±13,22	0,997
<b>Alcohol</b>				0,112
No bebedor	23(35,4)	30(33,0)	171(46,5)	
Bebedor	31(47,7)	48(52,7)	153(41,6)	
Ex-bebedor	11(16,9)	13(14,3)	44(12,0)	
Gramos al día de alcohol	73,64±40,07	64,17±82,51	53,44±42,55	0,187
<b>Combinación tabaco y alcohol</b>				0,072
No bebedor ni fumador	14(20,3)	20(20,4)	117(29,8)	
Alguna vez bebedor y fumador	55(79,7)	78(79,6)	276(70,2)	

### 5.1.3.6.3 Variables relacionadas con la clínica del tumor

#### 5.1.3.6.3.1 Localización

No existía tampoco asociación entre la existencia de márgenes afectos o próximos y la localización. Parece que la proporción de márgenes afectos y próximos era mayor en orofaringe que en cavidad oral, debido en gran parte a la dificultad de la técnica quirúrgica en esta área.

**Tabla 110: Relación entre márgenes quirúrgicos y localización**

VARIABLE	Afectación n (%)	A < de 5 mm n (%)	A ≥ de 5 mm n (%)	p
<b>Localización</b>				0,562
Orofaringe	9(12,3)	9(8,3)	36(8,6)	
Cavidad oral	64(87,7)	99(91,7)	385(91,4)	
<b>Localización 2</b>	n (%)	n (%)	n (%)	-
Orofaringe	9(12,3)	9(8,3)	36(8,6)	
Paladar duro	2(2,7)	1(0,9)	8(1,9)	
Labio	2(2,7)	2(1,9)	42(10,0)	
Lengua móvil	21(28,8)	42(38,9)	155(36,8)	
Suelo de boca	8(11,0)	24(22,2)	84(20,0)	
Intramandibular	1(1,4)	1(0,9)	2(0,5)	
Mucosa yugal	6(8,2)	7(6,5)	22(5,2)	
Trígono retromolar	6(8,2)	12(11,1)	30(7,1)	
Encía maxilar	9(12,3)	7(6,5)	18(4,3)	
Encía mandibular	9(12,3)	3(2,8)	24(5,7)	

#### 5.1.3.6.3.2 Tamaño tumoral

El tamaño tumoral se asociaba de forma significativa al estado de los márgenes quirúrgicos. Los pacientes con afectación del margen tenían un tumor con un tamaño medio de 2,99, los que presentaron márgenes próximos tenían una media de 2,76 cm y los pacientes con márgenes libres de 2,39cm (tabla 111).

**Tabla 111: Relación entre márgenes quirúrgicos y tamaño tumoral**

Variable	Afectación Media ±DE	A < de 5 mm Media ±DE	A ≥ de 5 mm Media ±DE	p
Tamaño tumoral	2,99±1,40	2,76±1,57	2,39±1,29	0,002

### 5.1.3.6.4 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

Como podemos observar en la tabla 112, estaban relacionadas de forma significativa con el estado de los márgenes el espesor tumoral y el número de ganglios homolaterales afectos. Los pacientes con márgenes afectos tenían tumores con mayor espesor tumoral (13,45mm) y mayor número de ganglios homolaterales afectos (1,71), seguidos de los pacientes con márgenes próximos (9,6mm y 1,56 ganglios) y en comparación con los pacientes con márgenes libres (6,92mm y 0,77 ganglios).

También existía una asociación significativa con el tamaño tumoral (T), el estadio cervical (N), el estadio histológico global, la invasión vascular, la invasión perineural y la combinación de ambas. Los T4 eran los tamaños tumorales que mayor porcentaje de márgenes afectos concentraban, (30,7%) seguidos de los T2 (28,0%) y los T1 (26,7%). En cuanto a los márgenes próximos el mayor porcentaje se concentraba en los tamaños pequeños, T1 (34,9%) y T2 (33,0%), debido probablemente, a que cuando un tumor era pequeño reducíamos el margen de forma inconsciente con el objetivo de generar menor morbilidad al paciente. Tras hacer una comparación transversal, las mayores proporciones de márgenes afectos y próximos se daban en los tamaños mayores T3 y sobre todo T4. El estadio cervical tenía un comportamiento similar al tamaño tumoral, las proporciones más altas de márgenes afectos y próximos se correspondían a los estadios cervicales positivos. Como consecuencia, eran los estadios IV los que mayor proporción de márgenes afectos (49,3%) y próximos (37,6%) tenían en comparación con los estadios I, II y III, con mayor proporción de márgenes libres (38,6%, 20,3% y 13,8% respectivamente). Había mayor porcentaje de márgenes afectos (44,4%) y próximos (43,5%) si la invasión vascular era positiva, en comparación con los márgenes libres (24,2%). Pasaba lo mismo con la invasión perineural: 60 % de márgenes afectos y 49 % de márgenes próximos si era positiva frente a 34,5% de márgenes libres. Si combinábamos los dos factores anteriores, los datos seguían la misma línea. Había mayor proporción de márgenes positivos si la invasión era perineural (25,6%) que si era vascular (12,8%). La combinación de las dos aumentaba el porcentaje de márgenes afectos (28,2%). Con respecto a los márgenes próximos la situación era similar, el porcentaje era mayor si la invasión era perineural (22,6%) que si era vascular (13,2%). Ambas combinadas aumentaban la proporción (24,5%). El mayor porcentaje de márgenes libres se concentraba en los pacientes que no tenían invasión vascular ni perineural (59,4%).

**Tabla 112: Relación entre el estado de los márgenes y el análisis histopatológico (variables cuantitativas).**

Variable	Afectación Media $\pm$ DE	A < de 5 mm Media $\pm$ DE	A $\geq$ de 5 mm Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	13,45 $\pm$ 9,59	9,6 $\pm$ 7,39	6,92 $\pm$ 5,66	0,007
Número de ganglios homolaterales afectos	1,71 $\pm$ 2,86	1,56 $\pm$ 4,49	0,77 $\pm$ 2,60	<0,001
Número de ganglios contralaterales afectos	0,08 $\pm$ 0,36	0,63 $\pm$ 4,04	0,12 $\pm$ 1,18	0,010
Número de mitosis por campo	11,00 $\pm$ 6,98	5,50 $\pm$ 5,69	5,55 $\pm$ 3,10	0,060



Tabla 113: Relación entre el estado de los márgenes y el análisis histopatológico (variables cualitativas).

Variable	Afectación n (%)	A < de 5 mm n (%)	A ≥ de 5 mm n (%)	p
T (tamaño tumoral)				0,001
Tx	3(4,0)	2(1,8)	22(5,1)	
T1	20(26,7)	38(34,9)	185(43,2)	
T2	21(28,0)	36(33,0)	129(30,1)	
T3	8(10,7)	16(14,7)	42(9,8)	
T4	23(30,7)	17(15,6)	50(11,7)	
N (estadio cervical)				<0,001
Nx	16(21,3)	16(14,7)	88(20,6)	
N0	30(40,0)	47(43,1)	246(57,5)	
N1	5(6,7)	16(14,7)	40(9,3)	
N2	14(18,7)	19(17,4)	36(8,4)	
N3	10(13,3)	11(10,1)	18(4,2)	
Estadio histológico global				<0,001
0	3(4,0)	2(1,8)	22(5,1)	
I	15(20,0)	24(22,0)	165(38,6)	
II	13(17,3)	21(19,3)	87(20,3)	
III	7(9,3)	21(9,3)	59(13,8)	
IV	37(49,3)	41(37,6)	95(22,2)	
Invasión vascular				0,008
No	20(55,6)	26(56,5)	113(75,8)	
Si	16(44,4)	20(43,5)	36(24,2)	
Tipo de invasión vascular				
Linfática	9(64,3)	13(76,5)	30(88,2)	
Linfática +arterial y/o venosa	5(35,7)	4(23,5)	4(11,8)	
Invasión perineural				0,011
No	14(40,0)	26(51,0)	95(65,5)	
Si	21(60,0)	25(49,0)	50(34,5)	
Invasión linfovascular				0,021
Ninguna	13(33,3)	21(39,6)	98(59,4)	
Sólo microvascular	5(12,8)	7(13,2)	17(10,3)	
Sólo perineural	10(25,6)	12(22,6)	31(18,8)	
Ambas	11(28,2)	13(24,5)	19(11,5)	
Grado de diferenciación				0,800
Bien diferenciado	14(21,9)	24(23,3)	100(27,5)	
Moderadamente diferenciado	43(67,2)	70(68,0)	232(63,9)	
Escasamente diferenciado	7(10,9)	9(8,7)	31(8,5)	
Grado de reacción inflamatoria				0,427
Nula-ligera	4(20,0)	5(17,2)	31(24,8)	
Moderada	10(50,0)	9(31,0)	39(31,2)	
Intensa	6(30,0)	15(51,7)	55(44,0)	
Extensión extracapsular				0,256
No	21(70,0)	30(63,8)	73(76,8)	
Si	9(30,0)	17(36,2)	22(23,2)	

#### 5.1.3.6.5 Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes

Existía una asociación significativa entre el estado de los márgenes y el tratamiento. El 81,3% de los márgenes afectados fueron tratados. En el caso de los márgenes próximos el porcentaje fue menor (54,1%). Como podemos ver en la tabla 114 el tipo de tratamiento también se asociaba de forma significativa al estado de los márgenes. En el caso de los pacientes con afectación microscópica la mayoría (50,7%) fueron tratados mediante una ampliación quirúrgica, mientras que el 30,7% recibieron radioterapia. En el caso de los márgenes próximos casi la mitad recibieron radioterapia (49,5%) mientras que sólo un 4,6% fueron tratados mediante una ampliación quirúrgica.



Tabla 114: Relación entre el estado de los márgenes y su tratamiento

	Afectación microscópica	A < 5 mm	
Variable	n (%)	n (%)	p
Tratamiento de los márgenes.			0,000
Tratamiento	61(81,3)	59(54,1)	
No tratamiento	14(18,7)	50(45,9)	

Tabla 115: Relación entre el estado de los márgenes y el tipo de tratamiento

	Afectación microscópica	A < 5 mm	
Variable	n (%)	n (%)	p
Ampliación quirúrgica	38(50,7)	5(4,6)	0,000
Radioterapia	23(30,7)	54(49,5)	
No tratamiento	14(18,7)	50(45,9)	

#### 5.1.3.6.6 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

Como podemos ver reflejado en la tabla 116 el estado de los márgenes estaba relacionado de forma significativa con las recidivas tumorales. Esta asociación no era significativa en el caso de las persistencias y de los segundos tumores primarios. La mayor proporción de recidivas se encontraba entre los pacientes con márgenes afectados (57.3%), seguidos de los pacientes con márgenes próximos (56,9%) y de los pacientes con márgenes libres (42,6%). La diferencia entre porcentajes no era muy alta.

Tabla 116: Relación entre los márgenes quirúrgicos y el seguimiento del paciente

	Afectación	A < de 5 mm	A ≥ de 5 mm	
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p
Recidiva				0,004
No	32(42,7)	47(43,1)	247(57,4)	
Si	43(57,3)	62(56,9)	183(42,6)	
Persistencia				
No	41(89,1)	69(95,8)	307(97,5)	
Si	5(10,9)	3(4,2)	8(2,5)	
Segundo primario				0,298
No	51(89,5)	82(94,3)	278(88,5)	
Si	6(10,5)	5(5,7)	36(11,5)	

#### 5.1.3.6.7 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Existía una asociación significativa entre el estado de los márgenes y el estado final del paciente. La mayor proporción de fallecimientos se encontraba en los pacientes con márgenes afectados (73,3%) seguidos de los pacientes con márgenes próximos (67,9%) en comparación con los pacientes con márgenes libres (57%). Si analizamos la causa de la muerte, ocurría lo mismo. Las mayores frecuencias de fallecimientos por tumor se encontraban entre los pacientes con afectación microscópica del margen, seguidos de los pacientes con márgenes próximos. En cuanto al fallecimiento por otra causa las proporciones eran muy similares en los tres casos: 28% para afectación microscópica, 26,6% para márgenes próximos y 27,4% para márgenes libres.

Tabla 117: Variables relacionadas con el estado final del paciente

Variable	Afectación n (%)	A < de 5 mm n (%)	A ≥ de 5 mm n (%)	p
Vivo				0,007
Si	20(26,7)	35(32,1)	185(43,0)	
No	55(73,3)	74(67,9)	245(57,0)	
Causa de muerte				0,02
Vivo sin tumor	16(21,3)	34(31,2)	178(41,4)	
Muerto por tumor	38(50,7)	46(42,2)	134(31,2)	
Muerto por otra causa	21(28,0)	29(26,6)	118(27,4)	

### 5.1.3.7 Recidiva

#### 5.1.3.7.1 Variables demográficas

Como podemos observar en la tabla 118 no había una asociación significativa entre la recidiva tumoral y el sexo. Sin embargo, existía en nuestra muestra un mayor porcentaje de recidivas en varones (65,2%) que de mujeres (34,8%). En cuanto a la edad sólo encontramos una asociación significativa cuando agrupábamos a los pacientes en tres grupos: menores de 41 años, entre 41 y 60 años y mayores de 60 años. La mayor proporción de recidivas se encontraba entre los mayores de 60 años (54,9%), seguido por los pacientes entre 41 y 60 años (41,6%) en comparación con los pacientes jóvenes (3,4%). Aunque no era un dato significativo, la media de edad en nuestra muestra en los pacientes con recidiva era menor que en los pacientes que no la presentaban (62,54 años vs 63,89 años), (Tabla 119).

Tabla 118: Relación entre recidiva y sexo

Variable	No Recidiva n (%)	Recidiva n (%)	p
Sexo			0,397
Hombre	225(68,4)	191(65,2)	
Mujer	104(31,6)	102(34,8)	

Tabla 119: Relación entre recidiva y edad

Variable	No Recidiva n (%) Media ±DE	Recidiva n (%) Media ±DE	p
Edad	63,89±12,91	62,54±13,07	0,117
Grupos de edad			0,284
≤40	17(5,2)	10(3,4)	
>40	312(94,8)	283(96,6)	
Grupos de edad 2			0,034
≤40	17(5,2)	10(3,4)	
41-60	105(31,9)	122(41,6)	
>60	207(62,9)	161(54,9)	

### 5.1.3.7.2 Variables relacionadas con factores etiológicos

Como se puede observar en la tabla 120 no existía una asociación entre recidiva y los factores de riesgo tabaco y alcohol, ni en su uso combinado. Sin embargo, en nuestra muestra existía una tendencia a que el consumo de estos tóxicos fuese mayor en los pacientes que presentaban el evento recidiva.

**Tabla 120: Relación entre recidiva y factores de riesgo**

Variable	No Recidiva n (%) Media $\pm$ DE	Recidiva n (%) Media $\pm$ DE	p
<b>Tabaco</b>			0,927
No fumador	96(32,5)	85(31,6)	
Fumador	122(41,4)	110(40,9)	
Ex - fumador	77(26,1)	74(27,5)	
Número de cigarillos al día	25,89 $\pm$ 13,15	28,82 $\pm$ 17,20	0,647
<b>Alcohol</b>			0,131
No bebedor	118(43,5)	108(41,7)	
Bebedor	125(46,1)	109(42,1)	
Ex-bebedor	28(10,3)	42(16,2)	
Gramos al día de alcohol	60,97 $\pm$ 44,45	58,33 $\pm$ 63,02	0,464
Combinación			0,707
No bebedor ni fumador	82(27,7)	71(26,3)	
Alguna vez bebedor y fumador	214(72,3)	199(73,7)	

### 5.1.3.7.3 Variables relacionadas con la clínica del tumor

#### 5.1.3.7.3.1 Localización

Tampoco existían diferencias significativas entre la recidiva y la localización. Los porcentajes eran muy similares en ambos grupos salvo en labio, donde había un 10,4% de no recidivas y un 4,5% de recidivas, en encía maxilar (3,8 y 7,9 % respectivamente) y en encía mandibular (4,1 y 7,9% respectivamente).

**Tabla 121: Relación entre recidiva y localización**

Variable	No Recidiva n (%)	Recidiva n (%)	p
<b>Localización</b>			0,708
Orofaringe	30(9,5)	25(8,6)	
Cavidad oral	287(90,5)	266(91,4)	
<b>Localización 2</b>			0,061
Orofaringe	30(9,5)	25(8,6)	
Paladar duro	6(1,9)	5(1,7)	
Labio	33(10,4)	13(4,5)	
Lengua móvil	117(36,9)	102(35,1)	
Suelo de boca	63(19,9)	54(18,6)	
Intramandibular	2(0,6)	2(0,7)	
Mucosa yugal	18(5,7)	18(6,2)	
Trígono retromolar	23(7,3)	26(8,9)	
Encía maxilar	12(3,8)	23(7,9)	
Encía mandibular	13(4,1)	23(7,9)	

#### 5.1.3.7.3.2 Tamaño tumoral

No había una asociación significativa entre recidiva y tamaño tumoral, pero en nuestra muestra el tamaño del tumor en los pacientes con recidiva era ligeramente superior que en aquellos que no la presentaban (2,57 vs 2,51cm).

**Tabla 122: Relación entre recidiva y tamaño tumoral**

	No Recidiva	Recidiva	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Tamaño tumoral	2,51 $\pm$ 1,41	2,57 $\pm$ 1,38	0,551

#### 5.1.3.7.4 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

Sólo encontramos una asociación significativa entre el número de adenopatías positivas homolaterales y el evento recidiva. Era mayor en los pacientes que recidivaban frente a los que no lo hacían (1,41 vs 0,67). En el resto de las variables (espesor tumoral, número de ganglios contralaterales afectos y número de mitosis por campo) aunque los datos no eran significativos había una tendencia a que los valores fueran mayores en los pacientes con recidiva (Tabla 123).

Como ya explicamos en el apartado anterior donde se relacionaron los márgenes con la evolución de los pacientes, había una asociación significativa entre las dos variables. La proporción de márgenes libres era mayor en los pacientes que no habían recidivado que en los que habían recidivado (75,8% vs 63,5%). Ocurría lo contrario con los márgenes próximos y los márgenes afectos, cuyas mayores frecuencias se daban en los pacientes con recidiva (21,5 y 14,9 % vs 14,4 y 9,8 % respectivamente). Existía además asociación significativa con el estadiaje cervical. Los cuellos negativos o no tratados eran más frecuentes en los pacientes sin recidiva (56,1 y 21,5 % vs 49 y 17,5% respectivamente) y los cuellos positivos, en los pacientes con recidiva. También se asociaba de forma significativa con el estadiaje global. En esta variable el mayor porcentaje de recidivas se daba en el estadio IV (34,9%), siendo superior a los pacientes que no presentaron recidiva (23%). En el resto de los estadios el porcentaje de pacientes sin recidiva era mayor que en los pacientes con recidiva. Finalmente encontramos asociación significativa entre el tipo de invasión vascular y la recidiva: la proporción de recidivas era mayor en aquellos pacientes que presentaban invasión vascular linfática y arterial o venosa (31,4%) en comparación con los pacientes que no recidivaron (29,3%), (tabla 124).

**Tabla 123: Relación entre recidiva y análisis histopatológico (variables cuantitativas)**

	No Recidiva	Recidiva	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	7,50 $\pm$ 5,84	8,99 $\pm$ 7,82	0,424
Número de ganglios homolaterales afectos	0,67 $\pm$ 2,63	1,41 $\pm$ 3,45	0,001
Número de ganglios contralaterales afectos	0,20 $\pm$ 2,32	0,23 $\pm$ 1,51	0,173
Número de mitosis por campo	6,21 $\pm$ 4,34	6,65 $\pm$ 4,83	0,469

Tabla 124: Variables cualitativas relacionadas con el análisis anatomopatológico

Variable	No Recidiva n (%)	Recidiva n (%)	p
Estado de los márgenes			0,04
Afectación microscópica	32(9,8)	43(14,9)	
A < 5 mm	47(14,4)	62(21,5)	
A ≥5mm	247(75,8)	183(63,5)	
T (tamaño tumoral)			0,090
Tx	19(5,8)	10(3,4)	
T1	135(41,4)	108(37)	
T2	98(30,1)	89(30,5)	
T3	36(11,0)	30(10,3)	
T4	38(11,7)	55(18,8)	
N (estadio cervical)			0'006
Nx	70(21,5)	51(17,5)	
N0	183(56,1)	143(49,0)	
N1	29(8,9)	33(11,3)	
N2	33(10,1)	36(12,3)	
N3	11(3,4)	29(9,9)	
Estadio histológico global			0,011
0	19(5,8)	9(3,1)	
I	119(36,5)	85(29,1)	
II	65(19,9)	57(19,5)	
III	48(14,7)	39(13,4)	
IV	75(23,0)	102(34,9)	
Invasión vascular			0,506
No	87(70,7)	72(66,7)	
Si	36(29,3)	36(33,3)	
Tipo de invasion vascular			0,013
Linfática	28(93,3)	24(68,6)	
Linfática +arterial y/o venosa	2(6,7)	11(31,4)	
Invasión perineural			0,057
No	79(64,2)	56(51,9)	
Si	44(35,8)	52(48,1)	
Infusión linfovascular			0,314
Ninguna	77(56,2)	55(45,8)	
Sólo microvascular	16(11,7)	13(10,8)	
Sólo perineural	24(17,5)	29(24,2)	
Ambas	20(14,6)	23(19,2)	
Grado de diferenciación			0,573
Bien diferenciado	75(27,4)	65(25,0)	
Moderadamente diferenciado	178(65,0)	169(65,0)	
Escasamente diferenciado	21(7,7)	26(10,0)	
Grado de reacción inflamatoria			0,926
Nula-ligera	22(23,9)	18(22)	
Moderada	31(33,7)	27(32,9)	
Intensa	39(42,4)	37(45,1)	
Extensión extracapsular			0,813
No	55(73,3)	71(71,7)	
Si	20(26,7)	28(28,3)	

#### 5.1.3.7.5 Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes

No existía una asociación entre las recidivas y el tratamiento de los márgenes, ni con el tipo de tratamiento.

Tabla 125: Relación entre recidiva y el tratamiento de los márgenes

	No Recidiva	Recidiva	
Variable	n (%)	n (%)	p
Tratamiento de los márgenes			0,084
No tratamiento	33(41,8)	31(29,5)	
Si tratamiento	46(58,2)	74(70,5)	
Tipo de tratamiento			0,191
Ampliación quirúrgica	15(19)	28(26,7)	
Radioterapia	31(39,2)	46(43,8)	

#### 5.1.3.7.6 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Como podemos ver en la tabla 126 existía una asociación significativa entre recidiva y el estado final del paciente. Había una mayor proporción de fallecimientos entre los pacientes con recidiva (75,48%) en comparación con aquellos que no la habían desarrollado (48%). Si analizamos la causa de la muerte vemos que había mucho mayor porcentaje de pacientes fallecidos por tumor en los pacientes con recidiva (65,9%) frente a los que no la habían tenido (8,5%). De forma inversa, la proporción de fallecimientos por otra causa era mayor en los pacientes sin recidiva (40,1% vs 13,3%).

Tabla 126: Relación entre recidiva y el estado final del paciente

	No Recidiva	Recidiva	
Variable	n (%)	n (%)	p
Vivo			<0,001
Si	171(52,0)	71(24,2)	
No	158(48)	222(75,8)	
Causa de muerte			<0,001
Vivo sin tumor	169(51,4)	61(20,8)	
Muerto por tumor	28(8,5)	193(65,9)	
Muerto por otra causa	132(40,1)	39(13,3)	

#### 5.1.3.8 Persistencia

##### 5.1.3.8.1 Variables demográficas

No encontramos asociación significativa entre sexo y persistencia. En nuestra muestra había un mayor porcentaje de persistencias en los varones en comparación con las mujeres (68,8% vs 31,3%). Tampoco existía relación significativa con la edad ni con los grupos de edad. En nuestra población la media de edad era menor en los pacientes que presentaban persistencia (59,12 años) frente a los que no la tenían (63,82 años). El grupo de edad que mayor frecuencia tenía de persistencias era el de pacientes entre 41 y 60 años (50%), seguidos de los mayores de 60 años (43,8%).

Tabla 127: Relación entre persistencia y sexo

	No persistencia	Persistencia	
Variable	n (%)	n (%)	p
Sexo			0,802
Hombre	276(65,7)	11(68,8)	
Mujer	144(34,3)	5(31,3)	

Tabla 128: Relación entre persistencia y edad

	No persistencia	Persistencia	
Variable	Media $\pm$ DE n(%)	Media $\pm$ DE n(%)	p
Edad	63,82 $\pm$ 13,07	59,12 $\pm$ 11,64	0,131
Grupo de edad			0,553
$\leq 40$	20(4,8)	1(6,3)	
$>40$	400(95,2)	15(93,8)	
Grupo de edad 2			0,308
$\leq 40$	20(4,8)	1(6,3)	
41-60	137(32,6)	8(50,0)	
$>60$	263(62,6)	7(43,8)	

#### 5.1.3.8.2 Variables relacionadas con factores etiológicos

El único factor etiológico con el que encontramos una relación significativa eran los gramos de alcohol al día. Era muy superior en los pacientes con persistencia (113 gramos) frente a los que no la tenían (50,8 gramos). Con respecto al resto de variables no encontramos un patrón a seguir entre el consumo y la persistencia.

Tabla 129: Relación entre persistencia y factores de riesgo

	No persistencia	Persistencia	
Variable	Media $\pm$ DE n(%)	Media $\pm$ DE n(%)	p
<b>Tabaco</b>			
No fumador	130(33,7)	3(20,0)	
Fumador	155(40,2)	9(60,0)	
Ex - fumador	101(26,2)	3(20,0)	
Número de cigarillos al día	27,05 $\pm$ 15,17	24,62 $\pm$ 13,61	0,741
<b>Alcohol</b>	n (%)	n (%)	0,834
No bebedor	156(43,5)	7(46,7)	
Bebedor	161(44,8)	7(46,7)	
Ex-bebedor	42(11,7)	1(6,7)	
Gramos al día de alcohol	50,80 $\pm$ 39,58	113,33 $\pm$ 23,09	0,023
Combinación alcohol y tabaco	n (%)	n (%)	0,571
No bebedor ni fumador	111(28,7)	3(20,0)	
ALguna vez bebedor y fumador	276(71,3)	12(80,0)	

#### 5.1.3.8.3 Variables relacionadas con la clínica del tumor

##### 5.1.3.8.3.1 Localización

No había asociación significativa entre localización y persistencia. Había mayor proporción de persistencias en la cavidad oral (93,3%) en comparación con las no persistencias (90,9%). Ocurría lo contrario en orofaringe: mayor proporción de no persistencias (9,1%) en comparación con las persistencias (6,7%). Si desplegábamos las sublocalizaciones de la cavidad oral la localización con mayor porcentaje de persistencias era el suelo de boca (40%).



Tabla 130: Relación entre persistencia y localización

	No persistencia	Persistencia	
Variable	n (%)	n (%)	p
Localización			1
Orofaringe	37(9,1)	1(6,7)	
Cavidad oral	370(90,9)	14(93,3)	
Localización 2			-
Orofaringe	37(9,1)	1(6,7)	
Paladar duro	7(1,7)	0(0,0)	
Labio	35(8,6)	0(0,0)	
Lengua móvil	149(36,6)	3(20,0)	
Suelo de boca	81(19,9)	6(40,0)	
Intramandibular	3(0,7)	0(0,0)	
Mucosa yugal	22(5,4)	2(13,3)	
Trígono retromolar	32(7,9)	1(6,7)	
Encía maxilar	22(5,4)	2(13,3)	
Encía mandibular	19(4,7)	0(0,0)	

#### 5.1.3.8.3.2 Tamaño tumoral

El tamaño tumoral se asociaba de forma significativa a la existencia o no de persistencia. Los pacientes con persistencia tenían tumores significativamente mayores (3,77cm) frente a los que no la tenían (2,45cm), (tabla 131).

Tabla 131: Relación entre persistencia y tamaño tumoral

	No persistencia	Persistencia	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Tamaño tumoral	2,45 $\pm$ 1,34	3,77 $\pm$ 1,46	0,001

#### 5.1.3.8.4 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

En este apartado sólo encontramos una relación significativa con los ganglios homolaterales y contralaterales afectos. Había mayor número de ambos en los pacientes con persistencia (1,28 y 0,33 vs 0,79 y 0,24 respectivamente). En el resto de los parámetros como podemos ver en las tablas 132 y 133 la tendencia era a que sus valores fueran mayores para los pacientes con persistencia. En cuanto a las variables cualitativas, con las que no encontramos asociación significativa, había mayor porcentaje de factores de mal pronóstico en los pacientes con persistencia (tamaños tumorales mayores, estadiaje cervical positivo, estadiaje global mayor, invasión perineural, vascular, la combinación de ambas y extensión extranodal).

Tabla 132: Relación entre persistencia y análisis histopatológico (variables cuantitativas)

	No persistencia	Persistencia	
Variable	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	6,98 $\pm$ 5,64	3,00 $\pm$ -	0,439
Número de ganglios homolaterales afectos	0,79 $\pm$ 2,91	1,28 $\pm$ 1,38	0,004
Número de ganglios contralaterales afectos	0,24 $\pm$ 2,32	0,33 $\pm$ 0,89	0,040
Número de mitosis por campo	6,43 $\pm$ 4,20	12,00 $\pm$ 11,31	0443

Tabla 133: Relación entre persistencia y análisis histopatológico

Variable	No persistencia n (%)	Persistencia n (%)	p
Estado de los márgenes			
Afectación microscópica	41(9,8)	5(31,3)	
A < 5 mm	69(16,5)	3(18,8)	
A ≥5mm	307(73,6)	8(50,0)	
T (tamaño tumoral)			
Tis	24(5,8)	0(0,0)	
T1	171(41,0)	3(18,8)	
T2	128(30,7)	5(31,3)	
T3	41(9,8)	2(12,5)	
T4	53(12,7)	6(37,5)	
N (estadio cervical)			
Nx	84(20,1)	2(12,5)	
N0	242(58,0)	5(31,3)	
N1	33(7,9)	3(18,8)	
N2	41(9,8)	4(25,0)	
N3	17(4,1)	2(12,5)	
Estadio histológico global			
0	24(5,8)	0(0,0)	
I	154(36,9)	2(12,5)	
II	83(19,9)	3(18,8)	
III	54(12,9)	3(18,8)	
IV	102(24,5)	8(50,0)	
Invasión vascular			0,663
No	117(73,1)	4(66,7)	
Si	43(26,9)	2(33,3)	
Tipo de invasion vascular			1
Linfática	32(84,2)	1(100,0)	
Linfática +arterial y/o venosa	6(15,8)	0(0,0)	
Invasión perineural			0,012
No	104(65,8)	2(22,2)	
Si	54(34,2)	7(77,8)	
Invasión linfovascular			
Ninguna	104(59,4)	2(22,2)	
Sólo microvascular	17(9,7)	0(0,0)	
Sólo perineural	28(16,0)	5(55,6)	
Ambas	26(14,9)	2(22,2)	
Grado de diferenciación			
Bien diferenciado	95(27,2)	0(0,0)	
Moderadamente diferenciado	226(64,8)	14(87,5)	
Escasamente diferenciado	28(8,0)	2(12,5)	
Grado de reacción inflamatoria			
Nula-ligera	23(19,8)	2(33,3)	
Moderada	40(34,5)	2(33,3)	
Intensa	53(45,7)	2(33,3)	
Extensión extracapsular			0,684
No	72(76,6)	6(66,7)	
Si	22(23,4)	3(33,3)	

#### 5.1.3.8.5 Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes

No encontramos asociación entre la persistencia y el tratamiento de los márgenes.

Tabla 134: Relación entre persistencia y tratamiento de los márgenes

	No Persistencia	Persistencia	
Variable	n (%)	n (%)	p
Tratamiento de los márgenes			0,709
No tratamiento	43(39,1)	2(25,0)	
Si tratamiento	67(60,9)	6(75,0)	
Tipo de tratamiento			
Ampliación quirúrgica	20(18,2)	3(37,5)	
Radioterapia	47(42,7)	3(37,5)	
No tratamiento	43(39,1)	2(25,0)	

#### 5.1.3.8.6 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Existía una asociación significativa entre persistencia y el estado final del paciente. Había una mayor proporción de fallecimientos entre los pacientes con persistencia (87,5%) frente a los que no la tenían (51,4%). Si analizamos la causa de la muerte, los pacientes con persistencia concentraban el mayor porcentaje de fallecidos por tumor (75%), mientras que los pacientes que no la presentaban tenían la mayor proporción de fallecidos por otra causa (35,5%).

Tabla 135: Relación entre persistencia y estado final del paciente

	No persistencia	Persistencia	
Variable	n (%)	n (%)	p
Vivo			0,005
Si	204(48,6)	2(12,5)	
No	216(51,4)	14(87,5)	
Causa de muerte			<0,001
Vivo sin tumor	198(47,1)	2(12,5)	
Muerto por tumor	73(17,4)	12(75,0)	
Muerto por otra causa	149(35,5)	2(12,5)	

#### 5.1.3.9 Segundo primario

##### 5.1.3.9.1 Variables demográficas

No existía una relación significativa entre el sexo y el desarrollo de un segundo tumor primario. En nuestra muestra, aunque los datos no eran significativos había mayor proporción de varones entre los pacientes que desarrollaban un segundo tumor primario (76,6%) que de mujeres (23,4%).

Tampoco existía una asociación significativa con la edad, aunque al igual que en el caso de recidiva y persistencia, los pacientes que desarrollaban un segundo tumor primario eran más jóvenes (62,4 años) frente a los que no lo hacían (64,09 años). Existía mayor proporción de segundos primarios entre los pacientes entre 41 y 60 años (44,7%) en comparación con los que no los desarrollaban (33,7%). Ocurría lo contrario en el grupo de edad de los mayores de 60 años: mayor porcentaje de no desarrollo de segundos tumores primarios (62,5%) que de su desarrollo (55,3%), (Tablas 142-143).

Tabla 136: Relación entre segundo tumor primario y sexo

Variable	No segundo primario n (%)	Segundo primario n (%)	p
Sexo			0,174
Hombre	276(66,8)	36(76,6)	
Mujer	137(33,2)	11(23,4)	

Tabla 137: Relación entre segundo tumor primario y edad

Variable	No segundo primario Media $\pm$ DE n (%)	Segundo primario Media $\pm$ DE n (%)	p
Edad	64,09 $\pm$ 12,84	62,40 $\pm$ 11,90	0,332
Grupo de edad			0,391
$\leq 40$	16(3,9)	0(0,0)	
$>40$	397(96,1)	47(100,0)	
Grupo de edad 2			0,162
$\leq 40$	16(3,9)	0(0,0)	
41-60	139(33,7)	21(44,7)	
$>60$	258(62,5)	26(55,3)	

#### 5.1.3.9.2 Variables relacionadas con factores etiológicos

No existía una asociación significativa entre el desarrollo de segundos tumores primarios y los factores de riesgo. Tampoco había un patrón común en el consumo de nuestra muestra.

Tabla 138: Relación entre segundo tumor primario y factores de riesgo

Variable	No segundo primario Media $\pm$ DE n (%)	Segundo primario Media $\pm$ DE n (%)	p
Tabaco			0,232
No fumador	121(32,6)	14(31,8)	
Fumador	143(38,5)	22(50,0)	
Ex - fumador	107(28,8)	8(18,2)	
Número de cigarillos al día	28,07 $\pm$ 15,88	20,50 $\pm$ 8,32	0,177
Alcohol			0,655
No bebedor	152(44,6)	16(37,2)	
Bebedor	148(43,4)	21(48,8)	
Ex-bebedor	41(12,0)	6(14,0)	
Gramos al día de alcohol	59,76 $\pm$ 43,08	47,14 $\pm$ 36,84	0,602
Combinación alcohol y tabaco			0,975
No bebedor ni fumador	102(27,5)	12(27,3)	
Alguna vez bebedor y fumador	269(72,5)	32(72,7)	

#### 5.1.3.9.3 Variables relacionadas con la clínica del tumor

##### 5.1.3.9.3.1 Localización

No existía asociación significativa entre la localización del tumor primario y el desarrollo de un segundo tumor primario. En nuestra muestra había una mayor proporción de segundos tumores primarios cuando el inicial se localizaba en orofaringe (17,4% de segundos primarios vs 10 % de no desarrollo). Ocurría lo contrario en la cavidad oral: mayor proporción de pacientes que no desarrollaban un segundo tumor primario (90%) frente a los

que si lo hacían (82,6%). Si analizamos las sublocalizaciones de cavidad oral de nuestra muestra, en el triángulo retromolar, encía maxilar y encía mandibular había mayor proporción de desarrollo de segundos primarios (13,0; 8,7 y 6,5 % vs 7,4; 4,2 y 5,9% respectivamente), (tabla 139).

**Tabla 139: Relación entre segundo tumor primario y localización**

Variable	No segundo primario n (%)	Segundo primario n (%)	p
<b>Localización</b>			0,134
Orofaringe	41(10,0)	8(17,4)	
Cavidad oral	367(90,0)	38(82,6)	
<b>Localización 2</b>			
Orofaringe	41(10,0)	8(17,4)	
Paladar duro	8(2,0)	1(2,2)	
Labio	41(10,0)	4(8,7)	
Lengua móvil	143(35,0)	13(28,3)	
Suelo de boca	72(17,6)	5(10,9)	
Intramandibular	3(0,7)	0(0,0)	
Mucosa yugal	29(7,1)	2(4,3)	
Triángulo retromolar	30(7,4)	6(13,0)	
Encía maxilar	17(4,2)	4(8,7)	
Encía mandibular	24(5,9)	3(6,5)	

#### 5.1.3.9.3.2 Tamaño tumoral

Tampoco existía asociación significativa con el tamaño tumoral (Tabla 140).

**Tabla 140: Relación entre segundo tumor primario y tamaño tumoral**

Variable	No segundo primario Media $\pm$ DE	Segundo primario Media $\pm$ DE	p
Tamaño tumoral	2,47 $\pm$ 1,36	2,35 $\pm$ 1,33	0,488

#### 5.1.3.9.4 Variables relacionadas con el análisis histopatológico

No había diferencias significativas entre el desarrollo de un segundo tumor primario y las diferentes variables histológicas. El patrón que seguían no permitía describir una dirección uniforme en el comportamiento con respecto a ellas (Tablas 141-142).

**Tabla 141: Relación entre segundo tumor primario y análisis histopatológico (variables cualitativas)**

Variable	No segundo primario Media $\pm$ DE	Segundo primario Media $\pm$ DE	p
Espesor tumoral	7,44 $\pm$ 6,85	7,18 $\pm$ 4,70	0,798
Número de ganglios homolaterales afectos	1,13 $\pm$ 3,28	0,73 $\pm$ 1,20	0,902
Número de ganglios contralaterales afectos	0,29 $\pm$ 2,467	0,14 $\pm$ 0,60	0,807
Número de mitosis por campo	4,50 $\pm$ 2,94	9,57 $\pm$ 7,50	0,098

Tabla 142: Relación entre segundo tumor primario y análisis histopatológico (variables cualitativas)

Variable	No segundo primario n (%)	Segundo primario n (%)	p
Estado de los márgenes			0,298
Afectación microscópica	51(12,4)	6(12,8)	
A < 5 mm	82(20,0)	5(10,6)	
A ≥5mm	278(67,6)	36(76,6)	
T (tamaño tumoral)			0,929
Tx	24(5,8)	2(4,3)	
T1	175(42,5)	23(48,9)	
T2	115(27,9)	12(25,5)	
T3	44(10,7)	4(8,5)	
T4	54(13,1)	6(12,8)	
N (estadío cervical)			0,578
Nx	100(24,3)	7(14,9)	
N0	205(49,8)	25(53,2)	
N1	39(9,5)	6(12,8)	
N2	45(10,9)	7(14,9)	
N3	23(5,6)	2(4,3)	
Estadio histológico global			0,943
0	24(5,8)	2(4,3)	
I	150(36,4)	18(38,3)	
II	74(18,0)	7(14,9)	
III	58(14,1)	6(12,8)	
IV	106(25,7)	14(29,8)	
Invasión vascular			0,717
No	98(69,0)	13(65,0)	
Si	44(31,0)	7(35,0)	
Tipo de invasión vascular			0,571
Linfática	34(82,9)	6(100,0)	
Linfática +arterial y/o venosa	7(17,1)	0(0,0)	
Invasión perineural			0,198
No	88(57,5)	7(41,2)	
Si	65(42,5)	10(58,8)	
Invasión linfocascular			
Ninguna	83(50,6)	7(35,0)	
Sólo microvascular	16(9,8)	3(15,0)	
Sólo perineural	37(22,6)	6(30,0)	
Ambas	28(17,1)	4(20,0)	
Grado de diferenciación			0,596
Bien diferenciado	74(21,8)	12(28,6)	
Moderadamente diferenciado	234(69,0)	26(61,9)	
Escasamente diferenciado	31(9,1)	4(9,5)	
Grado de reacción inflamatoria			0,138
Nula-ligera	17(17,3)	6(26,1)	
Moderada	33(33,7)	11(47,8)	
Intensa	48(49,0)	6(26,1)	
Extensión extracapsular			0,758
No	81(73,6)	12(80,0)	
Si	29(26,4)	3(20,0)	

#### 5.1.3.9.5 Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes

Tampoco existía asociación entre el desarrollo de un segundo tumor primario y el tratamiento de los márgenes próximos y afectos.

**Tabla 143: Relación entre segundo tumor primario y el tratamiento de los márgenes**

	No Segundo primario	Segundo primario	
Variable	n (%)	n (%)	p
Tratamiento de los márgenes			0,053
No tratamiento	53(39,8)	1(9,1)	
Si tratamiento	80(60,2)	10(90,9)	
Tipo de tratamiento			
Ampliacion quirúrgica	26(19,5)	3(27,3)	
Radioterapia	54(40,6)	7(63,6)	
No tratamiento	53(39,8)	1(9,1)	

#### 5.1.3.9.6 Variables relacionadas con el estado final del paciente

Con respecto al desarrollo de un segundo tumor primario sólo encontramos asociación con el estado final del paciente. Había mayor porcentaje de fallecimientos entre los pacientes que lo habían desarrollado (70,2%) frente a los que no lo habían hecho (54,2%). Si analizamos la causa observando la tabla 144 podemos ver como la mayor proporción de fallecimientos por tumor se encontraba dentro de los pacientes que habían desarrollado un segundo tumor primario (63,8% frente a un 29,1%), mientras que la mayor frecuencia de los fallecidos por otra causa se encontraba dentro de los que no lo habían desarrollado (26,9%, frente a un 14,9% que si lo había desarrollado).

**Tabla 144: Relación entre segundo tumor primario y estado final del paciente**

	No segundo primario	Segundo primario	
Variable	n (%)	n (%)	p
Vivo			0,037
Si	189(45,8)	14(29,8)	
No	224(54,2)	33(70,2)	
Causa de muerte			0<,001
Vivo sin tumor	182(44,1)	10(21,3)	
Muerto por tumor	120(29,1)	30(63,8)	
Muerto por otra causa	111(26,9)	7(14,9)	



## 5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

### 5.2.1 Supervivencia global

En la muestra estudiada para este trabajo tuvimos un total de 622 pacientes de los cuales el 37 % estaban vivos sin tumor, el 1,9 % vivos con tumor, el 33,6 % muertos por tumor y el 27,5% muertos por otra causa.

**Tabla 145: Estado final del paciente**

Variables	n (%)	IC (95%)
Vivo sin tumor	230 (37,0)	33-41
Vivo con tumor	12 (1,9)	1-3
Muerto por tumor	209 (33,6)	30-37
Muerto por otra causa	171(27,5)	34-31

Como podemos ver en la tabla 145 y en el gráfico siguiente (figura 27) la supervivencia global de nuestra muestra al año era del 89,5 %, a los 5 años del 57,5%, a los 10 años del 37,5% y a los 20 años del 19,2%.

**Tabla 146: Supervivencia global**

Tiempo (años)	Supervivencia global (%)
1	89,5
2	74,8
3	66,3
4	61,0
5	57,5
6	53,4
7	49,2
8	43,3
9	40,9
10	37,5
11	35,1
12	32,3
13	29,4
14	27,4
15	26,2
20	19,2

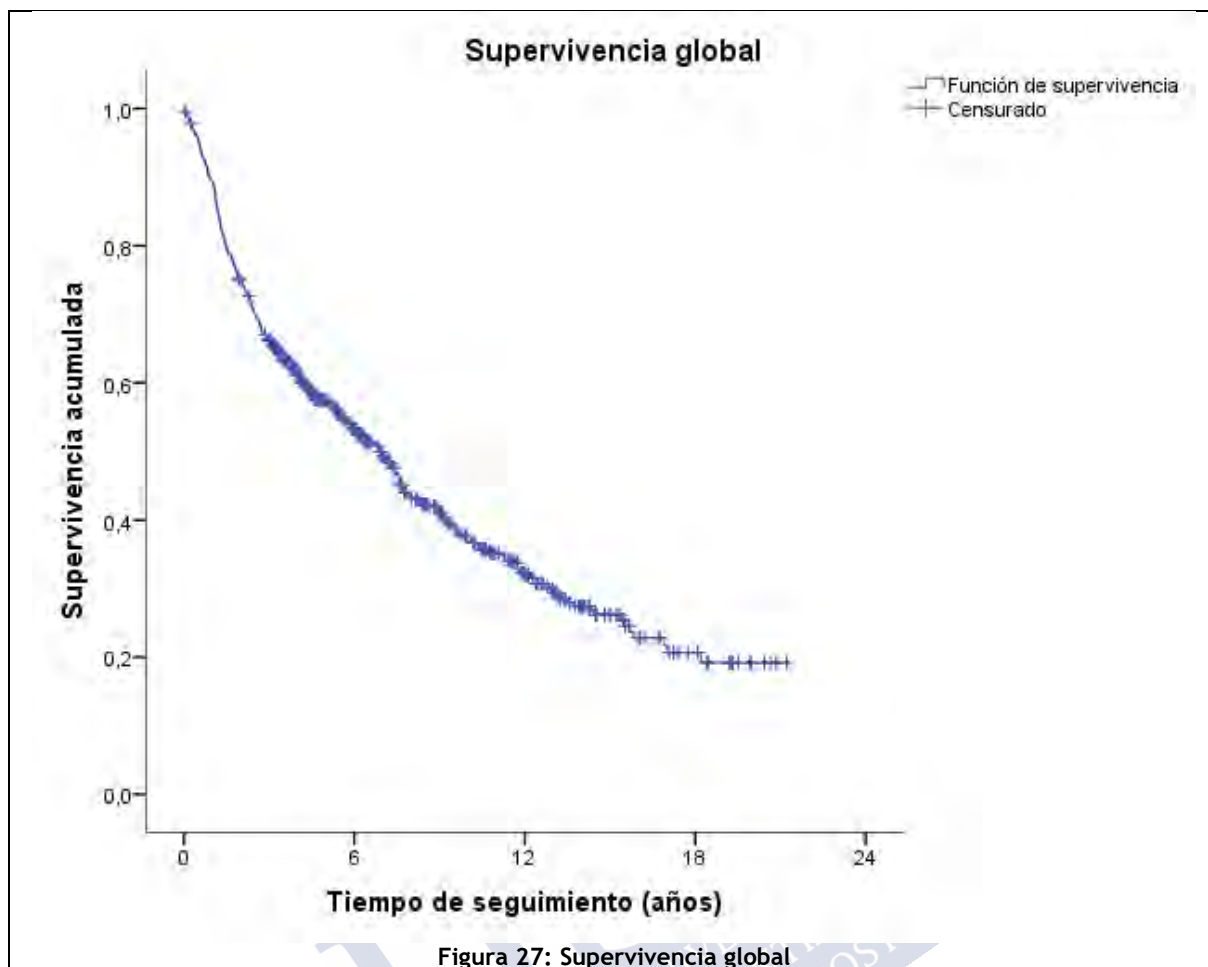


Tabla 147: Media de supervivencia global

Media	Error Estándar	Intervalo de confianza 95%
8,89 años	0,35	8,20-9,59

Como podemos observar en la tabla 146 la media de supervivencia de nuestra muestra era de 8,89 años con un intervalo de confianza entre el 8,2 y el 9,5.

#### 5.2.1.1 Variables demográficas

Como podemos observar en la tabla 148 cada año que tenía una persona al diagnóstico aumentaba el riesgo de fallecimiento 0,015 veces de CEOO de forma significativa, con un intervalo de confianza del 95% entre 1,007 y 1,024. No encontramos datos de supervivencia significativos para los grupos de edad mayores y menores de 40 años, ni tampoco cuando los dividimos en tres grupos de edad como se puede observar en la tabla. Con respecto al sexo, ser mujer era un factor protector con HR de 0,705 (IC 95% 0,563-0,883).

Tabla 148: Análisis de supervivencia global según variables demográficas edad y sexo

	Exitus		p	HR	IC 95% (HR)
	Si	No			
	Media $\pm$ DT n (%)	Media $\pm$ DT n (%)			
Edad	64,32 $\pm$ 13,13	61,57 $\pm$ 12,61	<0,001	1,015	1,007-1,024
Grupos de edad					
≤ 40años	12(3,2)	15(6,2)			
>40 años	368(96,8)	227(93,8)	0,126	1,567	0,881-2,787
Grupos de edad 2					
≤ 40años	12(3,2)	15(6,2)	0,122		
40-60 años	139 (36,6)	88(36,4)	0,229	1,436	0,796-2,591
>60 años	229(60,3)	139(57,4)	0,086	1,665	0,930-2,979
Sexo					
Hombre	274(72,1)	142(58,7)			
Mujer	106(27,9)	100(41,3)	0,002	0,705	0,563-0,883

### 5.2.1.2 Variables relacionadas con los tiempos hospitalarios

Como se puede evidenciar en la tabla 149 por cada mes que tardaba una persona en acudir al especialista, disminuía el riesgo de fallecimiento aproximadamente un 0,05%. Este dato es controvertido, pero se puede explicar porque los estadios tempranos tardan más en ser notados por el paciente y diagnosticados por el médico de atención primaria, y por eso este intervalo de tiempo parece que actuaba como factor protector. Para aclarar este dato hicimos un modelo multivariante combinando el tiempo del especialista en el sexo, edad y con el estadio histológico. Mantuvo su significación actuando como factor protector, pero disminuyó su efecto (HR 0,957). Por cada día que el paciente permanecía ingresado el riesgo de fallecimiento se multiplicaba por 1,060. El tiempo de recidiva también actuaba como factor protector: cuanto más tardía, mayor era la supervivencia (tabla 149).

Tras hacer un análisis mediante un modelo multivariante relacionando el tipo de técnica quirúrgica el tiempo de ingreso perdía significación, al igual que el tiempo de tratamiento, por lo que concluimos que en nuestro estudio no era un dato significativo.

Tabla 149: Supervivencia global en función de los tiempos hospitalarios

	Exitus		p	HR	IC 95% (HR)
	Si	No			
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT			
Tiempos hospitalarios					
Tiempo del especialista (meses)	3,45 $\pm$ 4,68	10,40 $\pm$ 20,19	0,031	0,954	0,914-0,996
Tiempo de tratamiento (días)	28,69 $\pm$ 18,38	28,41 $\pm$ 17,99	0,407	1,002	0,997-1,007
Tiempo de ingreso (días)	1,68 $\pm$ 2,92	1,11 $\pm$ 1,25	<0,001	1,060	1,027-1,094
Tiempo de recidiva(meses)	18,82 $\pm$ 24,71	41,28 $\pm$ 41,98	<0,001	0,975	0,968-0,982

**Tabla 150: Modelo multivariante del tiempo de ingreso: combinación con el tipo de técnica quirúrgica**

	p	HR	IC 95% (HR)
Traqueotomía	0,049	1,694	1,003-2,861
Vaciamiento cervical	0,679	1,107	0,685-1,789
Resección maxilar o mandibular	0,529	1,160	0,730-1,844
Reconstrucción con cierre directo o colgajo local	0,009	2,253	1,229-4,130
Reconstrucción con colgajo pediculado o microvascular	0,117	0,620	0,341-1,128
Tiempo de ingreso	0,067	1,054	0,996-1,114

**Tabla 151: Modelo multivariante del tiempo del especialista: combinación con el sexo, edad y estadio histológico**

	p	HR	IC 95% (HR)
Edad	0,171	1,013	0,994-1,032
Sexo	0,783	1,075	0,642-1,801
Estadio histológico	0,007	1,866	1,185-2,938
Tiempo del especialista	0,047	0,957	0,916-0,999

**Tabla 8: Modelo multivariante del tiempo de tratamiento: combinación con el sexo, edad y estadio histológico**

	p	HR	IC 95% (HR)
Edad	<0,001	1,021	1,012-1,030
Sexo	<0,001	0,655	0,517-0,829
Estadio histológico	<0,001	1,831	1,487-2,254
Tiempo de tratamiento (días)	0,458	1,002	0,997-1,007

### 5.2.1.3 Variables relacionadas con los factores de riesgo

Como podemos observar en la tabla 152 aumentaba el riesgo de fallecimiento por CEOO el ser fumador con un HR de 1,329 de forma significativa. No encontramos asociación con ser exfumador o con el tiempo de exposición y el número de cigarrillos al día.

Con respecto al alcohol, sólo encontramos una asociación significativa entre ser ex – bebedor y el aumento de riesgo de fallecimiento de forma significativa en 1,497 veces.

**Tabla 152: Supervivencia global según los factores de riesgo**

	Exitus		p	HR	IC 95% (HR)
	Si (n=380)	No (n=242)			
	Media ±DT n(%)	Media±DT n(%)			
Tabaco					
No fumador	93(27,2)	88(39,6)	0,096		
Fumador	157(45,9)	75(33,8)	0,031	1,329	1,027-1,721
Ex - fumador	92(26,9)	59(26,6)	0,184	1,217	0,911-1,626
Tiempo de exposición al tabaco (años)	30,18±12,06	31,90±6,56	0,745	1,011	0,948-1,077
Número de cigarrillos/día	26,93±15,87	27,45±13,44	0,953	1,001	0,984-1,018
Alcohol					
No bebedor	120(36,9)	106(51,7)	0,035		
Bebedor	150(46,2)	84(41,0)	0,075	1,244	0,978-1,583
Ex-bebedor	55(16,9)	15(7,3)	0,014	1,497	1,085-2,066
Gramos de alcohol/día	64,17±57,44	51,58±42,98	0,336	1,003	0,997-1,009

## 5.2.1.4 Variables relacionadas con la clínica del tumor

Si comparamos las diferentes localizaciones con la orofaringe encontramos un riesgo reducido de fallecimiento por CEOO de forma significativa en el paladar duro (casi tres veces menos) y en la lengua móvil (un 30% menos). Si comparamos la cavidad oral con la orofaringe no hallamos diferencias significativas, del mismo modo que si contrastamos la lengua o el labio con el resto de las localizaciones de cavidad oral (Tabla 153 y 154). El tamaño tumoral aumentaba el riesgo de fallecimiento global 1,225 veces de forma significativa.

Tabla 153: Supervivencia global en función de la clínica del tumor

	Exitus		p	HR	IC 95% (HR)
	Si	No			
	Media $\pm$ DT n(%)	Media $\pm$ DT n(%)			
Localización					
Orofaringe	39(10,5)	16(6,8)	0,093		
Paladar duro	3(0,8)	8(3,4)	0,020	0,248	0,077-0,804
Labio	28(7,5)	18(7,6)	0,093	0,658	0,403-1,072
Lengua móvil	123(33,1)	96(40,7)	0,039	0,681	0,473-0,980
Suelo de boca	79(21,2)	38(16,1)	0,230	0,788	0,535-1,163
Intramandibular	2(0,5)	2(0,8)	0,769	0,808	0,195-3,353
Mucosa yugal	18(4,8)	18(7,6)	0,135	0,651	0,372-1,142
Trígono retromolar	31(8,3)	18(7,6)	0,372	0,806	0,501-1,295
Encía maxilar	24(6,5)	11(4,7)	0,523	1,181	0,708-1,970
Encía mandibular	25(6,7)	11(4,7)	0,813	0,941	0,568-1,559
Localización agrupada					
Orofaringe	39(10,5)	16(6,8)			
Cavidad Oral	333(89,5)	220(93,2)	0,079	1,353	0,966-1,894
Tamaño tumoral	2,73 $\pm$ 1,44	2,23 $\pm$ 1,27	<0,001	1,225	1,133-1,325

Tabla 154: Supervivencia global tomando como referencia la lengua y el labio

	n(%)	n(%)	p	HR	IC 95% (HR)
Localización					
Cavidad oral	305(91,6)	202(91,8)			
Labio	28(8,4)	18(8,2)	0,514	1,137	0,772-1,675
Cavidad oral	210(63,1)	124(56,4)			
Lengua	123(36,9)	96(43,6)	0,248	1,140	0,913-1,425

## 5.2.1.5 Variables relacionadas con el tipo de cirugía

Se analiza la supervivencia global en función del tipo de técnica quirúrgica que se lleva a cabo para introducir posteriormente un modelo multivariante al analizar los intervalos de tiempo de tratamiento. Solamente existen una relación significativa entre la supervivencia global y la existencia de traqueotomía o no, multiplicando el riesgo de fallecimiento por 1,75. El resto de las técnicas no llegan a alcanzar la significación.

Tabla 155: Supervivencia global según el tipo de cirugía

Tipo de cirugía	p	HR	IC 95% (HR)
Traqueotomía	0,035	1,747	1,040-2,937
Vaciamento cervical	0,744	1,083	0,673-1,743
Resección maxilar o mandibular	0,460	1,187	0,753-1,871
Reconstrucción con cirre directo o colgajos locales	0,010	2,190	1,203-3,984
Reconstrucción con colgajos pediculados o microvasculares	0,119	0,626	0,347-1,128

#### 5.2.1.6 Variables relacionadas con el análisis anatomopatológico

Como podemos observar en la tabla 156, el riesgo de fallecimiento se multiplicaba por más de dos (HR 2,038) si existía afectación microscópica del margen tras la resección, y por 1,5 (HR 1,45) si los márgenes estaban próximos en comparación con la existencia de márgenes libres.

Con respecto al estadio cervical existía el doble de riesgo de fallecimiento en N1 y N2 (HR 1,97 y 1,83 respectivamente) si lo comparábamos con los cuellos negativos (N0). Los estadios III y IV duplicaban de forma significativa el riesgo de muerte (HR 2,018 y 2,150 respectivamente) si se tomaba como referencia el estadio I. La existencia de invasión perivascular aumentaba el riesgo 1,67 veces, y si la afectación era de vasos linfáticos combinados con vasos venosos o arteriales, este riesgo se multiplicaba casi tres veces más, comparándolo con la invasión linfática aislada. La invasión perineural también aumentaba el riesgo 1,694 veces. Si comparamos la afectación microvascular, perineural y su combinación con la ausencia de afectación nos encontrábamos con un riesgo multiplicado por 1,81 si había afectación vascular, de 1,764 si la había perineural y de 1,968 si ambas coexistían. Con respecto al grado de diferenciación, sólo encontrábamos asociación significativa y con peor pronóstico cuando era moderado comparándolo con el bien diferenciado: multiplicaba el riesgo de fallecimiento por 1,5. El grado de inflamación era un factor protector. Si tomábamos como referencia una inflamación nula o ligera, un nivel moderado o intenso reducían a la mitad el riesgo de muerte (HR 0,539 y 0,448 respectivamente). Ni el número de mitosis ni la extensión extracapsular de los ganglios afectos se asociaban de forma significativa en nuestra muestra a mayor riesgo de muerte. Sí lo hacían el espesor tumoral (por cada mm se multiplicaba el riesgo por 1,061) y la existencia de ganglios homolaterales y contralaterales afectos (por cada ganglio se multiplicaba el riesgo de fallecimiento por 1,095 y 1,112 respectivamente).

Tabla 156: Supervivencia global en función de los resultados anatomopatológicos

	Exitus		p	HR	IC 95% (HR)
	Si	No			
	n(%)	n(%)			
Estado de los márgenes					
A $\geq$ 5 mm	245(65,5)	185(77,1)	<0,001		
Afectación microscópica	55(14,7)	20(8,3)	<0,001	2,038	1,520-2,734
A < 5 mm	74(19,8)	35(14,6)	0,005	1,450	1,116-1,884
Espesor (mm)					
Estadio T					
T1	126(33,5)	117(48,3)	<0,001		
T2	129(34,3)	58(24)	<0,001	1,575	1,231-2,015
T3	44(11,7)	22(9,1)	<0,001	1,987	1,408-2,802
T4	65(17,3)	28(11,6)	<0,001	1,983	1,467-2,681
Tis	12(3,2)	17(7)	0,411	0,780	0,431-1,411
Estadio cervical					
N0	177(47,1)	149(61,6)	<0,001		
Nx	68(18,1)	53(21,9)	0,276	1,169	0,883-1,547
N1	48(12,8)	14(5,8)	0,006	1,969	1,429-2,712
N2	52(13,8)	17(7,0)	<0,001	1,831	1,343-2,497
N3	31(8,2)	9(3,7)	0,161	2,269	1,540-3,344
Estadio histológico					
I	99(26,3)	105(43,4)	<0,001		
II	79(21,0)	43(17,8)	0,014	1,450	1,078-1,949
III	60(16,0)	27(11,2)	<0,001	2,018	1,463-2,782
IV	126(33,5)	51(21,1)	<0,001	2,150	1,650-2,802
0	12(3,2)	16(6,6)	0,796	0,924	0,507-1,683
Invasión vascular					
No	81(58,7)	78(83,9)			
Si	57(41,3)	15(16,1)	0,004	1,666-	1,182-2,349
Tipo invasión vasc					
Linfática	39(75)	13(100)			
Linfática + venosa y/o arterial	13(25)	0(0)	0,001	2,952	1,527-5,704
Invasión perineural					
No	64(46,7)	71(75,5)			
Si	73(53,3)	23(24,5)	0,002	1,694	1,205-2,382
Invasión linf y perin					
Ninguna	62(39,5)	70(70)	0,003		
Sólo microvascular	22(14)	7(7)	0,017	1,818	1,115-2,964
Sólo perineural	38(24,2)	15(15)	0,006	1,764	1,175-2,647
Ambas	35(22,3)	8(8)	0,002	1,968	1,291-3,000
Grado diferenc.					
Bien diferenciado	74(22,0)	66(33,5)	0,007		
Mod. diferenciado	233(69,1)	114(57,9)	0,002	1,510	1,161-1,962
Escas. diferenciado	30(8,9)	17(8,6)	0,051	1,527	0,999-2,336
Grado inflamación					
Nula-ligera	36(28,3)	4(8,5)	0,001		
Moderada	43(33,9)	15(31,9)	0,007	0,539	0,345-0,842
Intensa	48(37,8)	28(59,6)	<0,001	0,448	0,290-0,691
Número de mitosis	6,46 $\pm$ 4,76	7 $\pm$ 2,65	0,550	0,974	0,894-1,061
Espesor tumoral	10,04 $\pm$ 7,53	6,36 $\pm$ 5,55	<0,001	1,061	1,029-1,095
Ganglios homolat +	20,39 $\pm$ 11,51	0,41 $\pm$ 1,00	<0,001	1,095	1,068-1,123
Ganglios contralat+	0,32 $\pm$ 2,56	0,05 $\pm$ 0,47	<0,001	1,112	1,051-1,176
Extensión extracap					
No	97(73,5)	29(69,0)			
Si	35(26,5)	13(31,0)	0,798	1,052	0,711-1,558



## 5.2.1.7 Supervivencia en relación al tratamiento del margen quirúrgico

No encontramos significación en cuanto a la supervivencia global en función del tratamiento de los márgenes quirúrgicos positivos y cercanos (tabla 157). Si analizamos la supervivencia global en función del tratamiento que recibía cada tipo de margen podemos comprobar que el tratamiento de los márgenes afectos con cirugía multiplicaba el riesgo de fallecimiento por 2,428, mientras que no tratarlos lo multiplicaba por 3,011. Con respecto a los márgenes próximos sólo encontramos datos significativos en relación al tratamiento con radioterapia, que multiplicaba el riesgo de fallecimiento por 1,753. Por lo tanto, concluimos que en nuestra muestra el tratamiento de los márgenes próximos y afectos aumentaba la supervivencia en comparación con el no tratamiento, pero no la igualaba a la supervivencia si los márgenes estaban libres (tabla 158).

Tabla 157: Supervivencia global en función del tratamiento de los márgenes

	Exitus		p	HR	IC 95% (HR)
	Si n(%)	No n(%)			
Tratamiento de los márgenes					
No	42(32,6)	22(40,0)			
Si	87(67,4)	33(60,0)	0,333	1,202	0,828-1,746
Tipo de tratamiento de los márgenes					
No tratamiento	42(32,6)	22(40,0)	0,218		
Ampliación quirúrgica	32(24,8)	11(20,0)	0,096	1,484	0,933-2,360
Radioterapia	55(42,6)	22(40,0)	0,705	1,082	0,720-1,625

Tabla 158: Supervivencia global en función del tratamiento que recibe cada tipo de margen

		Exitus		p	HR	IC 95% (HR)
		Si n(%)	No n(%)			
Tratamiento de los márgenes						
A $\geq$ 5 mm				<0,001		
Afectación microscópica	Cirugía	29(7,8)	9(3,8)	<0,001	2,428	1,650-3,574
	Radioterapia	14(3,7)	9(3,8)	0,382	1,272	0,742-2,180
	No tratamiento	12(3,2)	2(0,8)	<0,001	3,011	1,684-5,385
A < 5 mm	Cirugía	3(0,8)	2(0,8)	0,551	1,414	0,452-4,420
	Radioterapia	41(11,0)	13(5,4)	0,001	1,753	1,254-2,452
	No tratamiento	30(8,0)	20(8,3)	0,386	1,183	0,809-1,729

Realizamos un modelo multivariante con el objetivo de evaluar el valor del tipo de tratamiento del margen de forma independiente. Sólo encontramos significativo el tratamiento de los márgenes afectos con radioterapia, que actuó como factor protector (HR 0,329) y el estado de los márgenes afectos, que multiplicó por 2,321 el riesgo de fallecimiento global (Tabla 159).

**Tabla 159: Modelo multivariante del tratamiento de los márgenes: combinación del tipo de margen con el tipo de tratamiento**

	p	HR	IC 95% (HR)
No tratamiento	0,374		
Ampliación quirúrgica	0,876	1,100	0,334-3,624
Radioterapia	0,164	1,407	0,870-2,274
Afectación microscópica	0,015	2,321	1,179-4,572
A < 5 mm sin tratamiento	0,051		
Afectación microscópica + ampliación quirúrgica	0,679	0,748	0,189-2,953
Afectación microscópica + radioterapia	0,017	0,329	0,132-0,819

Añadimos al análisis multivariante el tamaño tumoral (T) y obtuvimos valores significativos para la afectación microscópica (multiplicaba por 2,587 el riesgo de fallecimiento global), el tratamiento con radioterapia del margen afecto (reducía el riesgo de fallecimiento global, HR 0,295) y los estadios T3-T4 (multiplicaban el riesgo por 2,166)

**Tabla 160: Modelo multivariante del tratamiento de los márgenes: combinación del tipo de margen con el tipo de tratamiento y el tamaño tumoral (T)**

	p	HR	IC 95% (HR)
No tratamiento	0,614		
Ampliación quirúrgica	0,602	1,377	0,414-4,573
Radioterapia	0,351	1,260	0,776-2,045
Afectación microscópica	0,006	2,587	1,308-5,116
A < 5 mm sin tratamiento	0,033		
Afectación microscópica + ampliación quirúrgica	0,335	0,504	0,125-2,030
Afectación microscópica + radioterapia	0,009	0,295	0,118-0,738
T3-T4	0,000	2,166	1,490-3,148

#### 5.2.1.8 Variables relacionadas con el seguimiento del paciente

Como podemos ver en la tabla 161 el hecho de presentar una recidiva aumentaba el riesgo de fallecimiento un 2,19 (IC 95% 1,785-2,694) de forma significativa. La persistencia incrementaba el riesgo 5,67 veces (IC 95% 3,258-9,846), también de forma significativa y no encontramos asociaciones con respecto a tener un segundo tumor primario.

**Tabla 161: Supervivencia en función de las variables de seguimiento**

	Exitus		p	HR	IC 95% (HR)
	Si n(%)	No n(%)			
Recidiva					
No	158(41,6)	171(70,7)			
Si	222(58,4)	71(29,3)	<0,001	2,193	1,785-2,694
Persistencia					
No	216(93,9)	204(99)			
Si	14(6,1)	2(1)	<0,001	5,664	3,258-9,846
Segundo primario					
No	224(87,2)	189(93,1)			
Si	33(12,8)	14(6,9)	0,763	1,058	0,734-1,526

### 5.2.1.9 Análisis multivariante

Se introdujeron en el análisis multivariante aquellas variables que tuvieron significación en el análisis bivariante y las que tenían importancia clínica.

Si observamos la tabla 162 nos encontramos que el riesgo de fallecimiento se multiplicaba por 1,022 por cada año que tenía el paciente al diagnóstico. Ser mujer era un factor protector, disminuyendo el riesgo de muerte a casi la mitad (HR 0,624). Los estadios III y IV multiplicaban el riesgo de éxitus por dos (HR 1,887 y 2,058 respectivamente) en comparación con el estadio I. La existencia de márgenes afectos multiplicaba por 1,5 (HR 1,446) el riesgo de fallecimiento. Sin embargo, la existencia de márgenes próximos no era significativa.

**Tabla 162: Análisis multivariante para la supervivencia global**

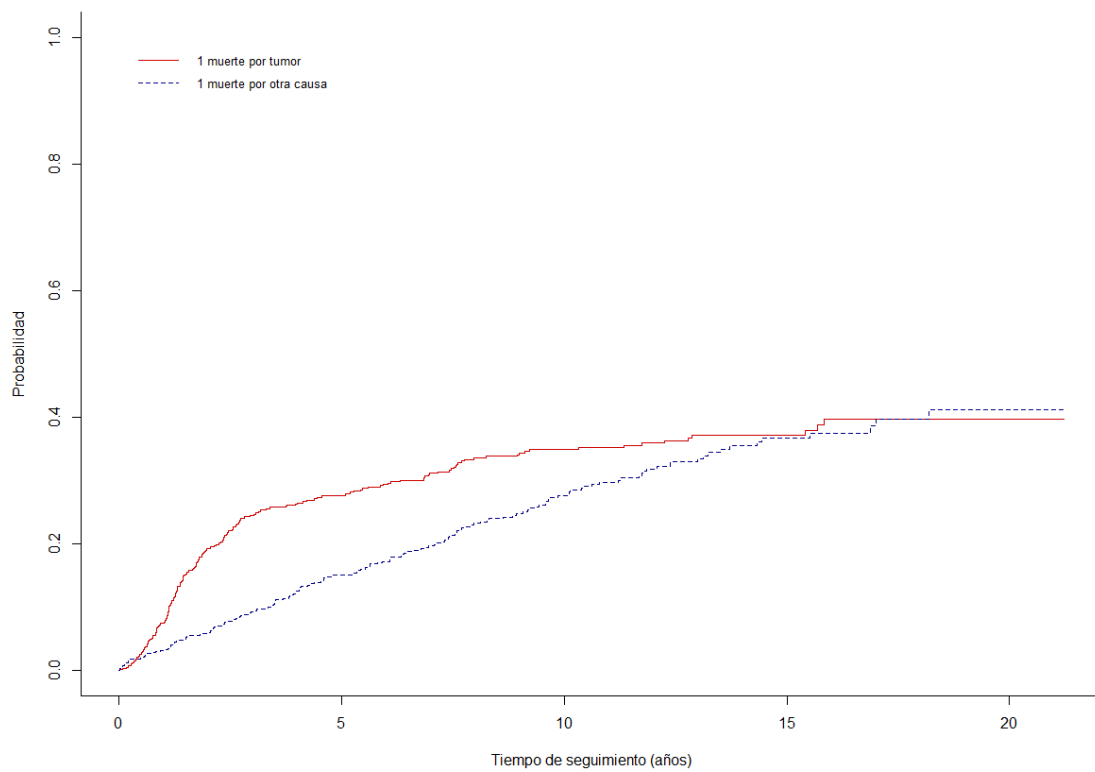
Variable	B	SE	p	HR	IC para HR (95%)
Edad de diagnóstico	0,02	0,00	<0,001	1,02	1,01-1,03
Sexo	-0,47	0,12	<0,001	0,62	0,49-0,79
Estadio histológico			<0,001		
I			<0,001		
II	0,29	0,15	0,059	1,33	0,99-1,80
III	0,64	0,17	<0,001	1,89	1,36-2,61
IV	0,72	0,14	<0,001	2,06	1,57-2,70
0	-0,20	0,32	0,532	0,82	0,44-1,53
Estado de los márgenes					
A >= 5mm			<0,001		
Afectación microscópica	0,67	0,15	<0,001	1,95	1,45-2,63
A < 5 mm	0,20	0,14	0,142	1,22	0,94-1,60

### 5.2.2 Supervivencia específica

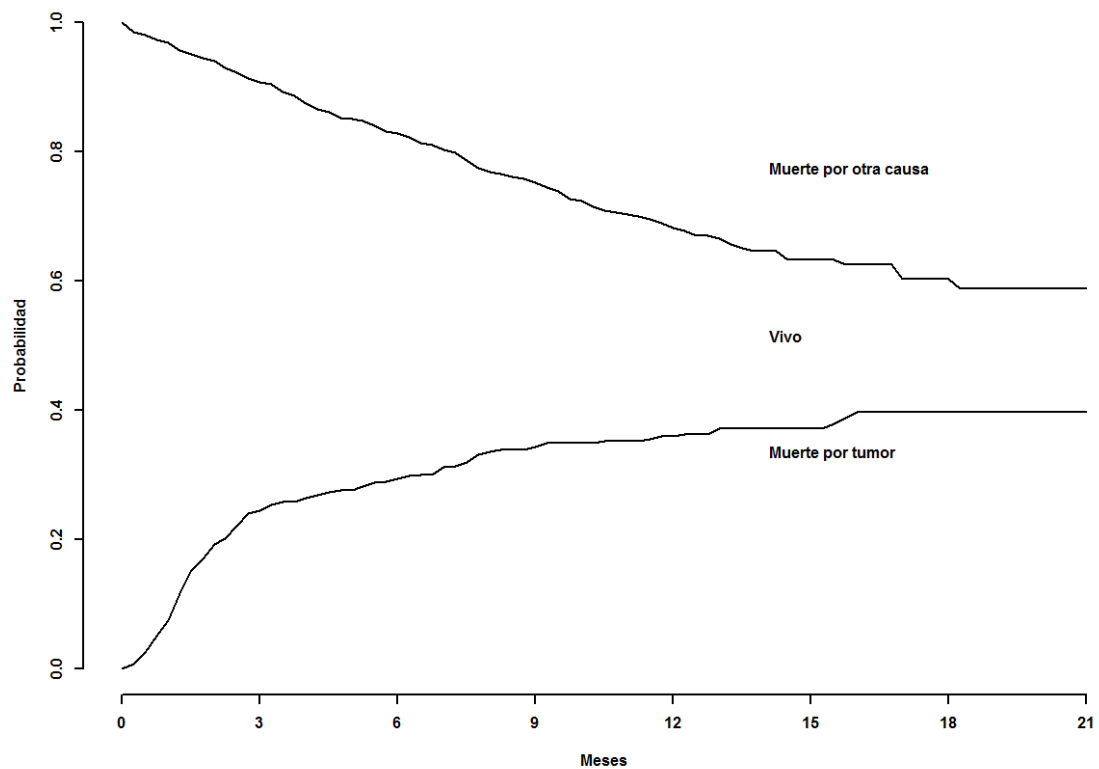
Como podemos ver en la tabla 163 y en las figuras 28 y 29 el riesgo de fallecimiento por tumor en nuestra muestra fue del 7,46% al año, del 19,16% a los 2 años, del 27,55% a los 5 años y del 34,86% a los 10 años. El riesgo de fallecimiento por otra causa fue del 3,082% al año, del 6,005% a los dos años, del 14,98% a los tres años y del 27,58% a los 10 años.

**Tabla 163: Supervivencia específica**

Tiempo	Muerte por tumor (%)	IC 95%	Muerte por otra casua	IC 95%	Libre de enfermedad
3 meses	0,648	0,014-1,281	1,458	0,512-2,405	97,894
6 meses	2,434	1,216-3,651	1,945	0,854-3,0359	95,621
1 año	7,467	5,389-9,544	3,082	1,716-4,447	89,452
2 años	19,156	16,045-22,267	6,005	4,127-7,882	74,839
3 años	24,395	20,996-27,793	9,279	6,982-11,576	66,326
5 años	27,547	23,990-31,104	14,976	12,094-17,857	54,477
10 años	34,885	30,872-38,898	27,575	23,595-31,555	37,540
20 años	39,669	34,721-44,617	41,150	35,00-47,301	19,181



**Figura 28: Supervivencia específica**



**Figura 29: Supervivencia específica, gráfica convergente**

## 5.2.2.1 Variables demográficas

Tras analizar la supervivencia específica según las diferentes variables demográficas, encontramos que el hecho de pertenecer al grupo de mayores de 60 años era un factor protector, disminuyendo el riesgo de fallecimiento por tumor alrededor de un 30% (HR 0,71, IC 95% 0,54-0,94). No encontramos datos significativos con respecto al resto de grupos de edades ni al sexo.

Tabla 164: Supervivencia específica según variables demográficas

	Exitus		Exitus por otra causa	SHR	IC 95% (HR)	p
	Vivos sin tumor	Exitus por tumor				
	Media $\pm$ DT n(%)	Media $\pm$ DT n(%)				
Edad	61,57 $\pm$ 12,62	61,88 $\pm$ 13,06	67,31 $\pm$ 12,62	0,99	0,98-1,00	0,110
Edad						
≤ 40años	15(6,2)	8(3,8)	4(2,3)			
>40 años	227(93,8)	201(96,2)	167(97,7)	1,11	0,53-2,32	0,780
Edad						
40-60 años	88(36,4)	91(43,5)	48(28,1)			
≤ 40años	15(6,5)	8(3,8)	4(2,3)	0,74	0,35-1,57	0,430
...>60 años	139(57,4)	110(52,6)	119(69,6)	0,71	0,54-0,94	0,016
Sexo						
Hombre	142(58,7)	148(70,8)	126(73,7)			
Mujer	100(41,3)	61(29,2)	45(26,3)	0,82	0,61-1,10	0,180

## 5.2.2.2 Variables relacionadas con los tiempos hospitalarios

La supervivencia específica estaba relacionada de forma significativa con el tiempo de tratamiento y con el tiempo hasta la recidiva. Por cada día que tardaba un paciente en tratarse, el riesgo de fallecimiento por tumor se multiplicaba por 1,05. Además, cuanto más tardía era la recidiva, mayor era la supervivencia. Por cada mes que tardaba en desarrollarse, el riesgo de fallecimiento disminuía un 2% (HR 0,97, IC 95% 0,96-0,98). No encontramos una asociación significativa con el tiempo de ingreso en el análisis univariante ni en el multivariante, teniendo en cuenta el tipo de cirugía realizada (tablas 165 - 166). Sólo hubo una asociación significativa con la reconstrucción con colgajo pediculado, al igual que en la supervivencia global, y con el estadio histológico, además de con la edad, sexo (mujer) y tiempo de tratamiento, que fueron factores protectores, frente al estadio III y IV que aumentaba la mortalidad.

Tabla 165: Supervivencia específica en función de los tiempos hospitalarios

	Vivos sin tumor	Exitus por tumor	Exitus por otra causa			
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT		SHR	IC 95% (HR)	p
Tiempo especialista (meses)	10,40 $\pm$ 20,19	3,41 $\pm$ 5,35	3,50 $\pm$ 3,51	0,95	0,90-1,01	0,099
Tiempo de tratamiento(días)	28,41 $\pm$ 18,00	27,13 $\pm$ 15,00	30,54 $\pm$ 21,61	1,05	1,00-1,11	0,036
Tiempo de ingreso (días)	1,11 $\pm$ 1,25	1,77 $\pm$ 2,97	1,58 $\pm$ 2,87	1,00	0,99-1,00	0,200
Tiempo hasta recidiva (meses)	41,28 $\pm$ 41,98	16,69 $\pm$ 21,70	29,18 $\pm$ 34,52	0,97	0,96-0,98	<0,001

Tabla 166: Modelo multivariante del tiempo de ingreso: combinación con el tipo de técnica quirúrgica

	SHR	IC 95% (HR)	p
Traqueotomía	1,761	0,802-3,86	0,160
Vaciamiento cervical	1,402	0,652-3,01	0,390
Resección maxilar o mandibular	1,192	0,653-2,17	0,570
Reconstrucción con colgajo pediculado	2,609	1,198-5,68	0,016
Reconstrucción con colgajo microvascularizado	0,694	0,304-1,58	0,390
Tiempo de ingreso (días)	1,000	0,919-1,09	0,990

Tabla 167: Modelo multivariante del tiempo del especialista: combinación con el sexo, edad y estadio histológico.

	SHR	IC 95% (HR)	p
Edad	0,992	0,969-1,02	0,50
Sexo	1,098	0,581-2,07	0,77
Estadio histológico (III-IV)	2,320	1,305-4,12	0,004
Tiempo de especialista (meses)	0,964	0,919-1,01	0,14

Tabla 168: Modelo multivariante del tiempo de tratamiento: combinación con el sexo, edad y estadio histológico.

	SHR	IC 95% (HR)	p
Edad	0,996	0,984-1,01	<0,001
Sexo	0,890	0,652-1,22	<0,001
Estadio histológico (III-IV)	2,317	1,752-3,06	<0,001
Tiempo de tratamiento (días)	0,996	0,988-1,00	<0,001

### 5.2.2.3 Variables relacionadas con los factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo, lo único que estaba relacionado de forma significativa con la supervivencia específica era la cantidad de alcohol en gramos consumida diariamente y el hecho de ser ex – bebedor (HR 1,49). Por cada gramo de alcohol al día aumentaba un 1% el riesgo de fallecimiento por tumor (HR 1,01, IC95% 1-1,01).

Tabla 169: Supervivencia específica en función de los factores de riesgo

	Vivos sin tumor	Exitus por tumor	Exitus por otra causa			
	Media ±DT n(%)	Media±DT n(%)		SHR	IC 95% (HR)	p
Tabaco						
No fumador	88(39,6)	54(28,3)	39(25,8)			
Fumador	75(33,8)	89(46,6)	68(45,0)	1,27	0,90-1,78	0,170
Ex fumador	59(26,6)	48(25,1)	44(29,1)	1,03	0,70-1,52	0,870
Número de cigarillos al día	27,45±13,44	28,43±17,05	25,28±14,56	1,01	0,99-1,03	0,410
Alcohol						
No bebedor	106(51,7)	72(38,5)	48(34,8)			
Bebedor	84(41,0)	82(43,9)	68(49,3)	1,09	0,79-1,50	0,600
Ex-bebedor	15(7,3)	33(17,6)	22(15,9)	1,49	1,00-2,22	0,047
Gramos de alcohol/día	51,58±42,98	81,18±69,18	48,95±40,54	1,01	1,00-1,01	0,002
Combinación alcohol y tabaco						
Nunca bebedor ni fumador	77 (34,7)	45(23,4)	31(20,4)			
Alguna vez bebedor y fumador	145(65,3)	147(76,6)	121(79,6)	1,22	0,87-1,69	0,250

Lo que se refleja es que ser ex bebedor es significativamente superior a no bebedor, que bebedor no es significativamente superior, pero no estamos comparando ex bebedor con bebedor.

#### 5.2.2.4 Variables relacionadas con la clínica del tumor

El tamaño tumoral aumentaba el riesgo de mortalidad por tumor un 18% por cada centímetro (HR 1,18, IC 1,07-1,30%). Con respecto a la localización sólo encontramos datos significativos en relación al labio, cuya supervivencia fue tres veces mayor que la del resto de la cavidad oral (HR 0,31).

**Tabla 170: Supervivencia específica en función de la clínica del tumor**

	Vivos sin tumor	Exitus por tumor	Exitus por otra causa			
	Media $\pm$ DT n(%)	Media $\pm$ DT n(%)	Media $\pm$ DT n(%)	SHR	IC 95% (HR)	p
Tamaño tumoral (cm)	2,23 $\pm$ 1,27	2,80 $\pm$ 1,37	2,64 $\pm$ 1,52	1,18	1,07-1,30	0,001
Localización						
...Orofaringe	16(6,8)	22(10,7)	17(10,2)			
Paladar duro	8(3,4)	1(0,5)	2(1,2)	0.187	0.0267 -1.315	0.092
Labio	18(7,6)	6(2,9)	22(13,3)	0.267	0.1109 -0.641	0.003
Lengua móvil	96(40,7)	73(35,4)	50(30,1)	0.814	0.5119 -1.293	0.380
Suelo de boca	38(16,1)	39(18,9)	40(24,1)	0.773	0.4632 -1.291	0.330
...Intramandibular	2(0,8)	1(0,5)	1(0,6)	0.704	0.0750 -6.604	0.760
Mucosa yugal	18(7,6)	14(6,8)	4(2,4)	1.003	0.5221 -1.926	0.990
Trígono retromolar	18(7,6)	22(10,7)	9(5,4)	1.158	0.6563 -2.045	0.610
Encía maxilar	11(4,7)	13(6,3)	11(6,6)	1.024	0.5071 -2.068	0.950
Encía mandibular	11(4,7)	15(7,3)	10(6,0)	1.018	0.5437 -1.905	0.960
Localización						
Orofaringe	16(7,1)	22(10,1)	17(10,2)			
Cavidad oral	208(92,9)	196(89,9)	149(89,8)	1,25	0,815-1,91	0,31
Localización						
Resto de cavidad oral	202(91,8)	178(96,7)	127(85,2)			
Labio	18(8,2)	6(3,3)	22(14,8)	0,31	0,14-0,69	0,004
Localización						
Resto de cavidad oral	124(56,4)	111(60,3)	99(66,4)			
Lengua	96(43,6)	73(39,7)	50(33,6)	1,03	0,76-1,38	0,86

#### 5.2.2.5 Variables relacionadas con el tipo de cirugía

Se analizan con el objeto de realizar un análisis multivariante para ver la influencia sobre los tiempos hospitalarios. Como se puede observar sólo disminuye la supervivencia específica de forma significativa la reconstrucción con colgajo pediculado. Normalmente este tipo de pacientes tienen tumores grandes (T3-T4), pero no tienen una situación general tan buena como para ser propuestos para una reconstrucción microquirúrgica.



Técnica quirúrgica	SHR	IC 95% (HR)	p
Traqueotomía	1,757	0,808-3,82	0,15
Vaciamiento cervical	1,403	0,661-2,98	0,380
Resección maxilar o mandibular	1,238	0,686-2,23	0,480
Reconstrucción con colgajo pediculado	2,532	1,175-5,46	0,018
Reconstrucción con colgajo microvascularizado	0,729	0,324-1,64	0,440

### 5.2.2.6 Variables relacionadas con el análisis anatomopatológico

Si observamos la tabla 171, por cada milímetro de espesor tumoral, aumentaba el riesgo de fallecimiento un 8% (HR 1,08, IC 1,03-1,13). También aumentaba un 5% por cada ganglio homolateral afecto (HR 1,05 IC 95%1,01-1,09).

El hecho de presentar márgenes afectos tras la resección quirúrgica duplicaba el riesgo de fallecimiento de forma específica (HR 1,93, IC 95% 1,30-2,86). Si los márgenes estaban próximos este riesgo se multiplicaba por 1,62 (IC 1,15-2,29).

Si comparamos el tamaño tumoral T1 con el resto, los tamaños T2, T3 y T4 aumentaban el riesgo de fallecimiento por tumor progresivamente (HR 1,82; 2,11 y 2,67 respectivamente). Los estadios cervicales que influían significativamente en la supervivencia específica eran aquellos que marcaban positividad en el cuello en comparación con un cuello negativo. Si existía un ganglio afecto se multiplicaba el riesgo por 1,92 (HR1,92, IC95% 1,26-2,93), si existía una metástasis en un ganglio ipsilateral de más de 3cm, pero menos de 6 cm y extensión extranodal negativa o en múltiples ganglios ipsilaterales ninguno mayor de 6 cm de diámetro mayor y EEN negativa o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm, el riesgo aumentaba 2,11 veces (HR 2,11 IC95%1,43-3,12). Si existía una metástasis ganglionar de más de 6 cm y EEN negativa o metástasis en un ganglio ipsilateral y EEN positiva, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN positivas el riesgo aumentaba 3,61 veces (HR 3,61 IC95%2,29-5,70). El estadio global también influía de forma significativa en la supervivencia específica. Un estadio II multiplicaba por dos el riesgo de fallecimiento (HR 2,03, IC95% 1,34-3,06), un estadio III, por 2,32 (HR 2,32, IC95% 1,46-3,68) y un estadio IV por 3,47 (HR 3,47, IC95%2,40-5,02). La invasión microvascular también multiplicaba por 1,78 el riesgo de fallecimiento (HR 1,78 IC95% 1,15-2,75), al igual que lo hacía la infiltración perineural, multiplicándolo por más de dos (HR 2,11 IC 95% 1,36-3,28). Si combinamos estas dos variables vemos que la invasión perineural aumentaba el riesgo de muerte por tumor más que la invasión microvascular (HR 2,35 vs 2,27) y que ambas combinadas, tenían un riesgo reducido en comparación con la invasión perineural sola (HR 2,29).

El grado de diferenciación también influía en la supervivencia específica. Si tomamos como referencia el grado bien diferenciado, los grados moderado y pobre aumentaban el riesgo de fallecimiento por tumor progresivamente (HR 1,60 y 2,39 respectivamente).

Un grado de reacción inflamatoria nulo o ligero, si se comparaba con una reacción inflamatoria intensa multiplicaba por casi dos el riesgo de éxitus por tumor (HR 1,96 IC95% 1,07-3,58).

Tabla 171: Supervivencia específica en función del análisis anatomopatológico

	Vivos sin t	Exitus por t	Exitus otra			
	Media $\pm$ DT n(%)	Media $\pm$ DT n(%)		SHR	IC 95% (HR)	
Espesor (mm)	6,36 $\pm$ 5,55	11,42 $\pm$ 8,65	8,25 $\pm$ 5,40	1,08	1,03-1,13	0,001
Ganglios homolat	0,4127 $\pm$ 1	1,63 $\pm$ 3,40	1,06 $\pm$ 4,27	1,05	1,01-1,09	0,014
Ganglios contral	0,05 $\pm$ 0,47	0,14 $\pm$ 0,61	0,55 $\pm$ 3,79	1,01	0,99-1,04	0,230
Número mitosis	7 $\pm$ 2,65	6,74 $\pm$ 5,55	6 $\pm$ 3,211	1,02	0,93-1,11	0,650
Márgenes						
A $\geq$ 5mm	185(77,1)	127(61,7)	118(70,2)			
Afectación micro	20(8,3)	34(16,5)	21(12,5)	1,93	1,30-2,86	0,001
A < 5 mm	35(14,6)	45(21,8)	29(17,3)	1,62	1,15-2,29	0,006
Tamaño tumoral						
T1	117(48,3)	59(28,4)	67(39,9)			
Tis	17(7,0)	2(1,0)	10(6,0)	0,27	0,07-1,04	0,056
T2	58(24,0)	75(36,1)	54(32,1)	1,82	1,30-2,54	<0,001
T3	22(9,1)	27(13,0)	17(10,1)	2,11	1,32-3,37	0,002
T4	28(11,6)	45(21,6)	20(11,9)	2,67	1,79-3,97	<0,001
Estadio cervical						
N0	149(61,6)	94(45,2)	83(49,4)			
Nx	53(21,9)	24(11,5)	44(26,2)	0,68	0,43-1,06	0,092
N1	14(5,8)	29(13,9)	19(11,3)	1,92	1,26-2,93	0,002
N2	17(7,0)	35(16,8)	17(10,1)	2,11	1,43-3,12	<0,001
N3	9(3,7)	26(12,5)	5(3,0)	3,61	2,29-5,70	<0,001
Estadio global						
I	105(43,4)	40(19,2)	59(35,1)			
0	16(6,6)	2(1,0)	10(6,0)	0,36	0,09-1,40	0,140
II	43(17,8)	45(21,6)	34(20,2)	2,03	1,34-3,06	0,001
III	27(11,2)	33(15,9)	27(16,1)	2,32	1,46-3,68	<0,001
IV	51(21,1)	88(42,3)	38(22,6)	3,47	2,40-5,02	<0,001
Invasión microvas						
No	78(83,9)	46(56,8)	35(61,4)			
Si	15(16,1)	35(43,2)	22(38,6)	1,78	1,15-2,75	0,009
Infiltración perin						
No	71(75,5)	34(42,0)	30(53,6)			
Si	23(24,5)	47(58,0)	26(46,4)	2,11	1,36-3,28	0,001
Invasión linf+peri						
Ninguna	70(70,0)	31(33,7)	31(47,7)			
Sólo microvasc	7(7,0)	14(15,2)	8(12,3)	2,27	1,20-4,27	0,011
Sólo perineural	15(15,0)	26(28,3)	12(18,5)	2,35	1,39-3,96	0,001
Ambas	8(8,0)	21(22,8)	14(21,5)	2,29	1,33-3,94	0,003
Grado dif						
Bien diferenciado	66(33,5)	37(19,0)	37(26,1)			
Mod diferenciado	114(57,9)	134(68,7)	99(69,7)	1,60	1,11-2,30	0,011
Esc diferenciado	17(8,6)	24(12,3)	6(4,2)	2,39	1,42-4,04	0,001
Reacción inflam.						
Intensa	28(59,6)	24(36,4)	24(39,3)			
Nula-ligera	4(8,5)	20(30,3)	16(26,2)	1,96	1,07-3,58	0,028
Moderada	15(31,9)	22(33,3)	21(34,4)	1,24	0,70-2,18	0,460
Extensión extra.						
No	29(69,0)	65(71,4)	32(78,0)			
Si	13(31,0)	26(28,6)	9(22,0)	1,22	0,77-1,92	0,400

## 5.2.2.7 Variables relacionadas con el tratamiento de los márgenes

Paradójicamente el tratamiento del margen quirúrgico aumentaba el riesgo de fallecimiento. Esto es debido a que, aunque mejora el pronóstico con respecto al no tratamiento, no lo iguala en comparación con la existencia de márgenes libres (Tabla 172). Si evaluamos el tipo de tratamiento en función del estado del margen, nos encontramos que la ampliación quirúrgica cuando el margen estaba afecto multiplicaba de forma significativa por 2,37 el riesgo de fallecimiento por tumor, y el tratamiento de un margen próximo con radioterapia lo multiplicaba por 2,20, comparando ambos con una resección con márgenes libres. Concluimos lo mismo que con la supervivencia global, el tratamiento del margen próximo o afecto mejoraba la supervivencia, pero no llegaba a igualarlo con la supervivencia del paciente con márgenes libres.

Tabla 172: Supervivencia específica en función del tratamiento de los márgenes

		Vivos sin tumor	Exitus por tumor	Exitus por otra causa			
		n(%)	n(%)		SHR	IC 95% (HR)	p
Tratamiento del margen							
	No	22(44,0)	22(27,8)	20(40,0)			
	Si	33(60,0)	57(72,2)	30(60,0)	1,52	0,93-2,49	0,094
Tipo de tratamiento							
Afectación microscópica	Ampliación quirúrgica	9 (3,8)	19(9,2)	10(6,0)	2,37	1,40-4,03	0,001
	Radioterapia	9(3,8)	9(4,4)	5(3,0)	1,50	0,74-3,05	0,260
	No tratamiento	2(0,8)	6(2,9)	6(3,6)	1,64	0,73-3,70	0,230
A < 5 mm	Ampliación quirúrgica	2(0,8)	1(0,5)	2(1,2)	0,64	0,10-4,09	0,640
	Radioterapia	13(5,4)	28(13,6)	13(7,7)	2,20	1,46-3,33	<0,001
	No tratamiento	20(8,3)	16(7,8)	14(8,3)	1,19	0,69-2,05	0,540

Realizamos un modelo multivariante con el objetivo de evaluar el valor del tipo de tratamiento del margen de forma independiente. Sólo encontramos significativo el tamaño tumoral T3-T4 (HR 2,93, IC95% 1,213-2,93).

Tabla 173: Modelo multivariante del tratamiento de los márgenes: combinación del tipo de margen con el tipo de tratamiento y el tamaño tumoral (T)

	SHR	IC 95% (HR)	p
Margen < 5 mm	1,03	0.624 -1.69	0.9200
Ampliación quirúrgica	1,53	0.769 -3.04	0.2300
Radioterapia	1,42	0.829 -2.42	0.2000
T3-T4	1,89	1.213 -2.93	0.0048

## 5.2.2.8 Variables relacionadas con la evolución del tumor

Tanto la recidiva como la persistencia y los segundos tumores primarios aumentaban de forma significativa el riesgo de fallecimiento. La recidiva lo aumentaba en 11,34 veces (HR 11,34, IC 95%7,51-17,14), mientras que la persistencia lo hacía en 10,86 veces (HR

10,86, IC95% 5,13-22,97) y el desarrollo de un segundo tumor primario lo multiplicaba por 1,86 (HR 1,86 IC95%1,30-2,65).

**Tabla 174: Supervivencia específica en función de la evolución del tumor**

	Vivos sin tumor	Exitus por tumor	Exitus por otra causa			
	n(%)	n(%)		SHR	IC 95% (HR)	p
Recidiva						
No	171(70,7)	26(12,4)	132(77,2)			
Si	71(29,3)	183(87,6)	39(22,8)	11,34	7,51-17,14	<0,001
Persistencia						
No	204(99)	67(84,8)	149(98,7)			
Si	2(1)	12(15,2)	2(1,3)	10,86	5,13-22,97	<0,001
Segundo primario						
No	189(93,1)	113(81,3)	111(94,1)			
Si	14(6,9)	26(18,7)	7(5,9)	1,86	1,30-2,65	0,001

### 5.2.2.9 Análisis multivariante

Introducimos en el análisis multivariante aquellas variables que habían sido significativas en el análisis bivariante y que tenían importancia clínica. Disminuían la supervivencia específica de forma significativa la afectación microscópica del margen tumoral, multiplicando por casi 2 el riesgo de fallecimiento (HR 1,61 IC95% 1,09-2,38). El estadio tumoral también aumentaba el riesgo, si comparamos el estadio I con el resto. Un estadio dos lo multiplicaba por 1,27, el III por 1,37 y el IV por 2,17.

**Tabla 175: Análisis multivariante de la supervivencia específica**

	SHR	IC 95% (HR)	p
Edad de diagnóstico	1,00	0,98-1,01	0,400
Sexo (mujer)	0,88	0,64-1,20	0,410
Estado de los márgenes			
A $\geq$ 5mm			
Afectación microscópica	1,61	1,09-2,38	0,018
A < 5 mm	1,35	0,95-1,92	0,098
Estadio global			
I			
0	0,38	0,10-1,50	0,170
II	1,93	1,27-2,93	0,020
III	2,18	1,37-3,49	0,001
IV	3,14	2,17-4,54	<0,001

## 5.3 CÁLCULO DE LA REDUCCIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Se incluyeron un total de 23 pacientes de los que se estudiaron 86 márgenes mucosos. La localización principal fue la lengua con más del 50 % de los casos (13 de 23), seguida de trigono retromolar (3), mucosa yugal, suelo de boca, base de lengua (2) y úvula y maxilar (1). Si los agrupamos en función del tipo de mucosa el 62 % de los márgenes analizados estaban

compuestos por una mucosa de revestimiento, el 17% por mucosa del dorso de lengua, el 10% por mucosa masticatoria y el 8% por mucosa de base de lengua.

**Tabla 176: Localización de las muestras**

Localización	Número de casos	Tipo de mucosa	Número de casos (n (%))
Lengua	13	Dorso de lengua	15 (17%)
Mucosa yugal	2	Base de lengua	8 (8%)
Úvula	1	Mucosa de revestimiento	53 (62%)
Trígono	3	Mucosa masticatoria	10 (10%)
Maxilar	1		
Suelo de boca	2		
Base de lengua	2		

El resultado de reducción del margen tras la exéresis inmediata se resume en la siguiente tabla (tabla 177):

**Tabla 177: Porcentaje de reducción**

Mucosa	Porcentaje de educación post-exéresis	Porcentaje de reducción en mm
Masticatoria	17,5%	1,67
Dorso de lengua	19%	1,89
Base de lengua	15%	1,5
Revestimiento	24%	3,13
Global	26%	2,68

Obtuvimos una reducción global del margen de algo menos de un tercio. La mucosa que más se redujo, con una media de 3,13 mm (24%) fue la mucosa masticatoria, seguida del dorso de lengua (1,89mm). El resultado de la reducción del margen tras el análisis una vez enviada la pieza en formol y fijada para el análisis definitivo se resume en la siguiente tabla (tabla 178).

**Tabla 178: Reducción del margen tras ser tratado con formol**

Mucosa	Porcentaje de educación post-exéresis	Porcentaje de reducción en mm
Masticatoria	36%	3,4
Dorso de lengua	42%	4,2
Base de lengua	20%	2,0
Revestimiento	49%	5,0
Global	43,6%	4,4

El margen quirúrgico se redujo casi el 50 % tras las técnicas de fijación, con una media de 4,4mm. Al igual que en el apartado anterior la mucosa que mayor contracción sufrió fue la mucosa de revestimiento, con una media de 5 mm (49%) seguida del dorso de lengua (4,2 mm). El formol tuvo mayor efecto de reducción sobre la mucosa de revestimiento y sobre el dorso de lengua (34 % y 32 % respectivamente). Los datos fueron congruentes con los apartados anteriores. El efecto que tuvo el formol en las diferentes mucosas se resume en la siguiente tabla.

**Tabla 179: Efecto de la fijación con formol en reducción de márgenes**

Mucosa	Porcentaje de reducción debido al formol
Mucosa masticatoria	28
Dorso de lengua	32
Base de lengua	18
Mucosa de revestimiento	34



## **6. DISCUSIÓN**



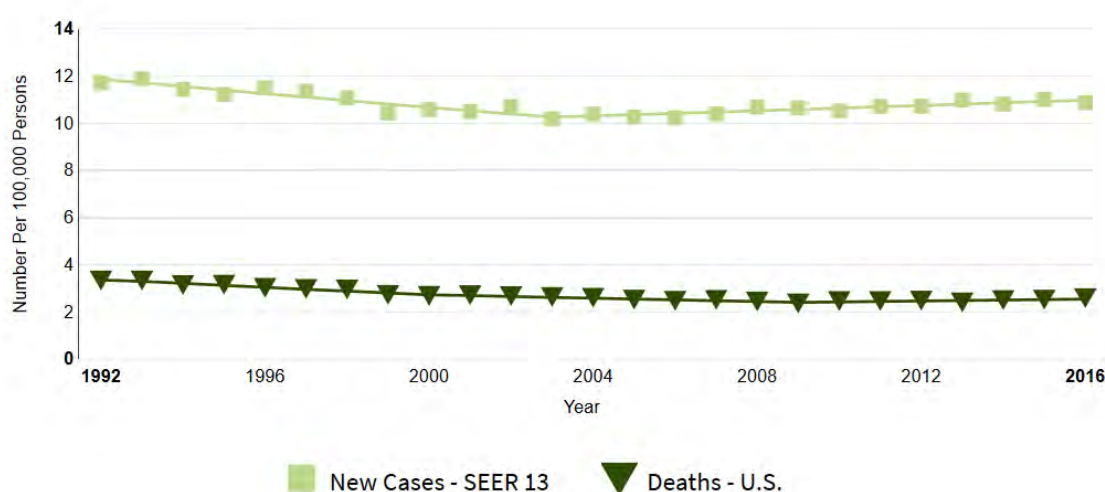




## 6 DISCUSIÓN

### 6.1 SUPERVIVENCIA DEL CEOO

Según datos de la SEER (23) se estima que en 2019 se producirán 53.000 nuevos casos de CEOO, lo que constituye el 3% de todos los cánceres. Fallecerán por este tumor 10,860 personas (1,8% de todos los cánceres). Basándose en datos recogidos entre 2009 y 2015, la supervivencia a los cinco años del CEOO fue del 65,3%. Es superior a la supervivencia global recogida en la base de datos INHANCE, del 54,6% (257), (figura 27).



**Figura 30: : Incidencia y mortalidad según datos SEER entre 1992 y 2016. SEER Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>**

La supervivencia a los cinco años ha cambiado a lo largo del tiempo, pasando de un 46% entre 1950 y 1954 a un 65,3% entre 2009 y 2015. Según Pulte y cols. (258) la supervivencia del CECC a los 5 años ha mejorado desde un 54,7% en 1992-1996 a un 65,9% entre 2002 y 2006. Esta mejoría en la supervivencia fue más marcada en la lengua (aumento del 14,4%) y amígdalas (22,2%). Gatta y cols. (259) observaron que la supervivencia se mantuvo estable desde 1999 hasta 2007 para el carcinoma de laringe, pero aumentó en el resto de áreas de cabeza y cuello. En nuestra muestra la supervivencia global a los cinco años fue del 57,5%, menor que los datos que nos proporciona la SEER. Sin embargo, la supervivencia específica fue del 72,45% (el 27,54% fallecieron por tumor y el 14,98% por otra causa). También varió en función de los grupos de edad. En los menores de 45 años la supervivencia a cinco años fue de 79,8%, en menores de 65 años del 69,7% y en mayores, de 57,9%. En nuestra muestra por cada año que se cumplía aumentaba el riesgo de fallecimiento un 1,5% de forma significativa. No existían asociaciones significativas entre los diferentes grupos de edad y la supervivencia global, sin embargo, la supervivencia específica sí estaba relacionada de forma significativa con los grupos de edad. Los pacientes menores de 41 años tenían una

supervivencia específica del 70,4% (29,6% fallecidos por tumor y 14,8% por otra causa). Aquellos que estaban en el rango de edad entre 41 y 60 años tenían una supervivencia del 57,7% (42,3% fallecieron por tumor y 21,1% por otra causa) y los mayores de 60 años del 68,2% (el 31,8% fallecieron por tumor y el 32,3% por otra causa). Tener más de 60 años resultaba ser un factor protector para el riesgo de fallecimiento por tumor (HR 0,71, IC 95% 0,54-0,94) Estas proporciones son similares a los datos de la SEER.

Si dividimos la muestra según los sexos podemos observar basándonos en datos de 2009 a 2015 que la supervivencia fue mayor en mujeres (70,4%) que en varones (67,6). En períodos anteriores las diferencias no eran tan importantes. Entre 2005 y 2008 había un 66,5% de supervivencia en mujeres frente a un 65,1% en hombres. En nuestra muestra las mujeres tenían una supervivencia específica mayor que los varones (66,5% vs 63,5%). El 36,5% de los varones fallecieron por tumor y el 30,3% por otra causa, mientras que el 33,5% de las mujeres murieron por tumor y el 21,8% por otra causa. Estos datos de supervivencia son peores que los datos que aporta la SEER. El hecho de pertenecer al sexo femenino disminuía el riesgo de fallecimiento global aproximadamente un 30% (HR 0,705). En cuanto al riesgo de fallecimiento por tumor no había datos significativos.

Según un estudio realizado por Chen et. al en pacientes que continuaron fumando durante la radioterapia, se observó una supervivencia a cinco años inferior (23% vs 55,9%), peor control locorregional (58% vs 69%) y menor tiempo libre de enfermedad (49% vs 31%) (34). Existen algunos trabajos sobre este tema, como por ejemplo, Do y cols., que observaron que continuar fumando tras un tratamiento aumentaba el riesgo de desarrollar un segundo tumor primario (RR 2,1), y continuar bebiendo también (RR 1,3) (244). Khuri y cols. presentaron un trabajo con resultados en la misma línea de pensamiento: encontraron un mayor riesgo de desarrollo de segundos tumores primarios, que aumentaba también en función del estadio (estadio II, 4,8% y estadio I, 2,7%) (260). Warren y cols. (261) analizaron el fracaso en el tratamiento del cáncer en general relacionado con el tabaco. Si las probabilidades de curación de un cáncer eran aproximadamente entre el 50-65%, observaron un riesgo aumentado de fracaso del tratamiento primario del 60%. Smith y cols. encontraron peores supervivencias específicas en los CEOF VPH -, pero la relación con el tabaco y el alcohol fue difícil de analizar (262). López y cols. (263) no encontraron asociación entre el tabaco y la supervivencia del CECC. Hallaron un riesgo de fallecimiento por tumor ligeramente mayor para los consumidores de alcohol en el cáncer laríngeo (HR 1, IC 95% 1-1,01). Giraldi y cols. (264) consideraron el tabaco como un factor pronóstico independiente. El hecho de fumar más de 20 cigarrillos al día multiplicaba el riesgo de fallecimiento global por 1,41, en orofaringe. Duffy y cols. (265) observaron que ser fumador multiplicaba el riesgo de fallecimiento por 2,4, y los ex – fumadores por 2.

En nuestra muestra el uso del tabaco estaba relacionado de forma significativa tanto con la supervivencia global como con la específica. La supervivencia específica de los fumadores fue del 59,9% (40,1% fallecieron por tumor y 29,3% por otra causa), de los exfumadores del 67,5% (32,5% fallecieron por tumor y 29,1% por otra causa) en comparación con los no fumadores (supervivencia específica del 66,9%, 33,1% fallecieron por tumor y 21,5% por otra

causa). El hecho de ser fumador multiplicaba el riesgo de fallecimiento global por 1,329 (HR 1,329, IC 95% 1,027-1,721). No había datos significativos sobre este riesgo para la supervivencia específica. Kawakita y cols. (266) también estudiaron el impacto del tabaco en la supervivencia del CEO. Dividieron su muestra de pacientes en no fumadores, fumadores leves, moderados y grandes fumadores. El riesgo de fallecimiento cuando compararon los grandes fumadores y los moderados, con los leves se multiplicaba por 2,44 y 2,66 respectivamente. El riesgo de fallecimiento cuando comparaban los fumadores leves con los no fumadores fue de 2,27. Sharp y cols. (267) mediante un análisis multivariante, encontraron que ser fumador estaba significativamente asociado a un riesgo de fallecimiento en el CECC multiplicado por 1,36, comparado con los nunca fumadores. Gillison y cols. (268) hallaron un riesgo aumentado en un 1% de progresión tumoral y mortalidad global por cada paquete año, y del 2% por cada año fumando.

Según Giraldi y cols. (264) el abuso de alcohol multiplicaba el riesgo de fallecimiento global por 1,73, mientras que el fallecimiento por tumor se multiplicaba por 2,11. Duffy y cols. (265) observaron en el análisis univariante un riesgo multiplicado por 1,4 de fallecimiento en los consumidores de alcohol, pero perdía su significación en el análisis multivariante. Leonci y cols. (269) encontraron un riesgo multiplicado por 3,93 de fallecimiento en los grandes consumidores de alcohol.

El abuso del alcohol también estaba relacionado de forma significativa con la supervivencia global y específica. La supervivencia específica de los bebedores fue de 63,2% (36,8% fallecieron por tumor y 29,1% por otra causa), la de los ex - bebedores del 52,9% (47,1% fallecidos por tumor y 31,4% por otra causa) y la de los no bebedores del 65,5% (34,5% fallecidos por tumor, 21,2% por otra causa). Si analizamos el riesgo de fallecimiento global sólo encontramos datos significativos en relación con los ex – bebedores, con un HR de 1,497 (IC 95% 1,085-2,066). Lo mismo ocurría con el riesgo de fallecimiento por tumor, se multiplicaba por 1,49 (IC95% 1,00-2,22). Además, por cada gramo de alcohol consumido al día aumentaba el riesgo de fallecimiento por tumor un 1%.

El uso combinado de alcohol y tabaco en nuestra muestra influía de forma significativa tanto en la supervivencia global como en la específica. La supervivencia específica fue del 63,2% (36,8% fallecieron por tumor y 29,3% por otra causa). Tampoco había datos significativos con respecto al riesgo de fallecimiento por tumor en el uso combinado de ambos tóxicos.

La localización también introducía variaciones en la supervivencia a los cinco años. En el labio la supervivencia fue del 89,7%, en la lengua, del 66,4%, en la mucosa yugal del 59%, en el suelo de la boca del 41,7% y en la orofaringe del 70% (23). En nuestra población si comparamos la supervivencia global de las diferentes localizaciones con la orofaringe, nos encontramos que existían datos significativos con respecto al paladar y la lengua. El riesgo de fallecimiento por un CEO en paladar era tres veces menos que en orofaringe (HR 0,248, IC 95% 0,077-0,804), y en lengua móvil casi la mitad menos (HR 0,681, IC 95% 0,473-0,980). Si tomamos como referencia la lengua o el labio, y lo comparamos con el resto de la cavidad oral sin tener en cuenta la orofaringe, nos encontramos que no existía una asociación

significativa para el fallecimiento global, pero si para el fallecimiento por tumor. Tener un CEO en el labio reducía el riesgo de muerte por tumor un 70% (HR 0,31 IC 95% 0,14-0,69).

La supervivencia también variaba en función del estadio. Para tumores localizados, la supervivencia entre 2009 y 2015 fue del 84,4%, sin embargo, si había enfermedad regional disminuía a 66,0% y si había metástasis a distancia a un 39,1% (23).

En nuestra muestra el riesgo de fallecimiento global se multiplicaba por 1,225 (IC 95% 1,133-1,325) por cada centímetro de tumor y el riesgo de fallecimiento por tumor se multiplicaba por 1,18 (IC95% 1,07-1,30). En el caso de la supervivencia específica, encontramos resultados significativos con respecto al tamaño tumoral (T). El riesgo de fallecimiento por tumor tomando como referencia T1 en los T2 se multiplicaba por 1,82, en los T3 por 2,11 y en los T4 por 2,67. Ling y cols. (270) en su muestra de 179 pacientes encontraron una asociación significativa, tanto para la supervivencia específica como para la global en los diferentes tamaños tumorales. Los tumores T1 presentaban una supervivencia específica a los 5 años del 68,2% y global del 61,9%. Los T2, 59,2 y 56,1% respectivamente, los T3, 45,5 y 40,8% respectivamente y los T4 24,5 y 21,6% respectivamente.

En nuestra población la supervivencia global, si había afectación ganglionar cervical, se veía reducida casi a la mitad en los N1 y N2 (HR 1,969 y 1,831 respectivamente). El riesgo de fallecimiento por tumor se multiplicaba de forma significativa en los N1 por 1,92, en los N2 por 2,11 y en los N3 por 3,61. Ling y cols. (270) también presentaron una asociación significativa con el estadiaje cervical. La supervivencia específica a los 5 años para los N0 era del 57,3% y la global del 53,5%, para los N1, del 48,1 y 41,15 respectivamente, para los N2, 31,4 y 29,1% respectivamente y para los N3 0% en ambos casos.

Lo mismo ocurría con los estadios globales. El riesgo de fallecimiento global en nuestra muestra se multiplicaba por 2,018 (IC 95% 1,463-2,782) en los estadios III y por 2,150 (IC 95% 1,650-2,802) en los estadios IV. El riesgo de fallecimiento por tumor se multiplicaba por 2,03 en los estadios I, 2,32 en los estadios II, y 3,47 en los estadios III. El estadio global también era significativo con respecto a la supervivencia global en el análisis multivariante (estadio III, HR 1,89 y estadio IV, HR 1,57), al igual que con respecto a la supervivencia específica (estadio II, HR 2,93, estadio III, 3,94 y estadio IV 4,54). En el trabajo de Ling y cols. (270) observamos una supervivencia específica a los 5 años del 75,5% y global del 69,7% para los estadios I, del 54,4 y 46,6 % para los estadios II, del 45,0 y 41,7% para los estadios III y del 34,1% en ambos casos para los estadios IV.

Existen otras variables histológicas que influían de forma significativa en la supervivencia global y en la específica de nuestra población como son la existencia de invasión microvascular (HR 1,666 y 1,78 respectivamente), la invasión perineural (HR 1,649 y 2,11 respectivamente), la combinación de ambas (HR 1,968 y 2,29 respectivamente), el grado de diferenciación moderado en comparación con el bien diferenciado (HR 1,510 y 1,60 respectivamente) y escasamente diferenciado (solamente datos significativos para la supervivencia específica, HR 2,39), el grado de inflamación moderado (HR 0,539 solamente para la supervivencia global) e intenso (HR 0,448) en comparación con el grado nulo-ligero.



La supervivencia específica se calculó tomando como referencia el grado intenso de inflamación y sólo se encontraron datos significativos para el grado nulo-ligero (HR 1,96). Además, por cada mm de espesor tumoral el riesgo de fallecimiento global se multiplicaba por 1,061 (IC 95% 1,029-1,095) y el de fallecimiento por tumor por 1,08 (IC 95% 1,03-1,13), por cada adenopatía homolateral afecta por 1,095 (IC95% 1,068-1,123) para el fallecimiento global y por 1,05 (IC95% 1,01-1,09) para el fallecimiento por tumor. Por cada adenopatía contralateral afecta se multiplicaba el riesgo de muerte global por 1,112 (IC95% 1,051-1,176) y no se encontraron datos significativos para el fallecimiento por tumor.

Tras revisar la literatura encontramos estudios como el de Soo y cols. (271) que demostraron que existía una diferencia significativa en la supervivencia global a los tres años entre los pacientes con tumores con invasión perineural (23%) y a los cinco años (16%) y los que no la tenían (49% y 44% respectivamente). En cuanto a la supervivencia específica seguía un patrón similar. Rahima y cols. (272) también observaron diferencias significativas en la supervivencia específica a los cinco años en pacientes con invasión perineural en comparación con los que no la tenían (56,6% vs 94,6%). Brown y cols. (273) estudiaron la influencia de la invasión perineural en el pronóstico del carcinoma de lengua y suelo de boca encontrando una supervivencia específica del 52% a los dos años en aquellos que presentaban invasión perineural frente al 82% que no la presentaban. La asociación fue significativa tanto para la supervivencia global como para la específica. Brandwein – Gensler y cols. (207) encontraron una asociación significativa entre recidiva local y supervivencia global cuando se veían afectados nervios grandes (>1mm). Ling y cols. (270) en su muestra hallaron una supervivencia específica del 25,7% si la invasión perineural era positiva frente al 62,2% si era negativa. La supervivencia global también cambiaba bastante, pasaba del 24,7 al 59,9% en función de la presencia o no de este factor. El HR calculado para la invasión perineural fue de 1,976 para la supervivencia específica y de 1,007 para la global. Jardim y cols. (274) presentaron un riesgo de fallecimiento global multiplicado por 1,72 si había invasión perineural y de fallecimiento específico multiplicado por 1,58.

A diferencia de nuestra muestra, Ling y cols. encontraron asociación significativa entre las supervivencias global y específica y el espesor tumoral (a mayor espesor menor supervivencia) y con la invasión extracapsular (disminuía las supervivencias en aproximadamente un 40%).

Gensler y cols. (207), como en nuestro estudio, hallaron una relación significativa entre la respuesta linfocítica, la recidiva local y la supervivencia global

Adel y cols. (275) mostraron una peor supervivencia específica y global asociadas a la invasión perilinfática, como en nuestra muestra, y fue un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante. Close y cols. (276) hallaron una asociación significativa tanto en el análisis multivariante como en el univariante entre la invasión vascular y la supervivencia. Jones y cols. (277) tras estudiar a 72 pacientes mediante un análisis multivariante presentaron una asociación con la invasión mandibular y la invasión linfovascular. Multiplicaba el riesgo

por 2,99 de forma significativa. Sin embargo Chen y cols. (278) no encontraron relación entre invasión perineural o linfovascular y supervivencia global o específica.

En los años 70 algunos estudios (279), (280), (281) relacionaron el grado de diferenciación con la supervivencia, pero actualmente se considera que existe una pobre asociación entre la respuesta al tratamiento en el CEO y éste (282), (283), (156).

## 6.2 RECIDIVA

Las recidivas tumorales causan elevada mortalidad en los pacientes con CECC y complican mucho la actitud terapéutica. Álvarez Marcos y cols. revisaron 652 pacientes con CECC y recogieron las características clínicas de las recidivas observadas. Hubo recidiva en el 19,9 % (130 pacientes). Las localizaciones más frecuentes fueron orofaringe (32 %), hipofaringe (24 %) y cavidad oral (21 %). El 50 % fueron de carácter locorregional; el 43 %, locales, y el 7 %, estomales (284). Patiño y cols. (285) analizaron un total de 50 pacientes con recidiva de CEO, cuya localización fue principalmente la lengua; la mitad de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo (53 %). Dicho hábito estuvo presente en más de la mitad de los pacientes con recurrencia.

En nuestra muestra tuvimos un total de 293 recidivas, que correspondían a un 47,1% de la muestra. No encontramos asociación significativa con los hábitos tóxicos.

En el estudio de Patiño y cols. las recidivas se presentaron principalmente en hombres (58 %). En nuestra muestra no existía una asociación significativa entre sexo y recidiva, pero había mayor porcentaje de varones (65,2%) que de mujeres (34,8%). Una distribución similar se observó en un estudio realizado en el Hospital San Vicente de Paul (Colombia) (286), en el que las recidivas fueron más frecuentes en varones (57,9 %). En un trabajo realizado por Smee y cols. (287) se obtuvieron resultados similares.

En la muestra de Patiño y cols., el grupo de 61 a 80 años fue el que más porcentaje de recidivas concentró (43 %). En nuestra población existía una asociación significativa entre las recidivas y el grupo de edad. El mayor porcentaje de recurrencias, al igual que en el estudio de Patiño y cols. se correspondía al grupo de mayores de 60 años (54,9%), seguido de los pacientes que se encontraban en el rango de edad entre 41 y 60 (41,6%) y los menores de 41 años (3,4%). Esto coincidía con lo reportado en otros estudios, en los cuales ha habido una mayor recurrencia en personas mayores de 61 años (286).

Según Leeman y cols. (288) el riesgo de recidiva era mayor para la cavidad oral que para orofaringe (HR 5.2; 95% IC 95%, 3.1-8.6;  $p < .001$ ). En nuestra muestra no encontramos datos significativos con respecto a la localización.

Con respecto al diagnóstico histológico, la mayoría de los CEO en el estudio de Patiño y cols. eran moderadamente diferenciados (35 %) y bien diferenciados (16 %). En nuestra muestra el grado de diferenciación no estaba asociado a la recidiva, pero existía un mayor porcentaje de carcinomas moderadamente diferenciados (65%) y bien diferenciados (27,4%). En un estudio



de González y cols. (289), con una muestra de 500 pacientes, se halló un diagnóstico histológico principalmente de carcinomas bien y moderadamente diferenciados (59-50 %). Jerjes y cols. (290) tras estudiar 115 casos de CEO encontraron asociación significativa entre la recidiva y el grado de diferenciación. Los pacientes con carcinoma epidermoide pobremente diferenciado presentaban un mayor porcentaje de recidivas regionales (50%), frente a aquellos con diferenciación moderada (20%) y buena diferenciación (10%).

Como ya explicamos en apartados anteriores las recidivas se relacionan con el estado de los márgenes. En nuestra muestra el 63,5% de los pacientes con recidiva tenían márgenes libres, el 21,5% márgenes próximos y el 14,9% márgenes afectos.

En nuestra población existía una relación lineal en dirección opuesta entre el tiempo libre de enfermedad y el tamaño del tumor. A mayor tamaño, menor tiempo libre de enfermedad. Los tamaños T más pequeños tienen periodos libres de enfermedad más amplios. T1, 32,92 meses, T2, 20,43, T3, 13,49 y T4, 17,63 meses.

También existía una asociación significativa entre recidiva y estadio ganglionar. La mayor proporción de recidivas fueron en cuellos no tratados o negativos. El 11,3% eran N1, el 12,3% N2 y el 9,9% N3. El número de ganglios homolaterales afectos también era mayor en los pacientes con recidiva (1,41 vs 0,67). El tiempo libre de enfermedad se correlacionó con el número de ganglios homolaterales afectos en una relación lineal de dirección opuesta, cuantas más adenopatías afectas, menor era el tiempo hasta la recidiva. Las recidivas regionales son una causa de muerte por CEOO. Woolgar y cols. (155) analizaron el índice de recidivas en una muestra de 123 pacientes con CEO. De los que presentaban adenopatías cervicales positivas el 24% murieron por su CEO, 13% por recidiva local, 8% por recidiva regional y el 3% metástasis a distancia. Posteriormente analizaron una muestra de 200 pacientes, de los cuales un 30% fallecieron por tumor, un 18% tuvieron una recidiva local y un 2% un tumor sincrónico. So y cols. y otros autores observaron que un ratio de adenopatías positivas  $> 0,5$  multiplicaba por 6 el riesgo de mortalidad (291-292).

El estadio también se relacionaba de forma significativa con la recidiva en nuestra población. A mayor estadio mayor porcentaje de recidivas. El estadio I concentraba el 29,1% de recidivas, el II el 19,5%, el III el 13,4% y el IV el 34,9%. También se relacionaba de forma significativa con el tiempo libre de enfermedad. El estadio I tenía de media 35,60 meses, el II 20,45, el III 18,47 y el IV 18,38 meses. Tras revisar algún estudio, el tamaño tumoral se relacionó significativamente con la recidiva local del CEO, sobre todo con T4 (207). Las probabilidades de recurrencia fueron mayores para los T4 de mucosa yugal (75%), y encía (100%) comparados con la lengua (27%) y orofaringe (13%).

En nuestra muestra no existía una relación significativa entre invasión linfática e invasión linfática y venosa y recidiva. El 68,6% de las recidivas tenían invasión linfática y el 31,4%, linfática y venosa. Existe discrepancia en los diferentes estudios entre la relación entre recidiva e invasión vascular. Lanzer y cols. (293) no encontraron asociación significativa entre la recidiva local y la invasión linfovascular, pero sí con la recidiva regional ipsilateral. Adel y cols. (275) tras analizar una muestra de 571 pacientes con CEO no hallaron asociación

entre la invasión linfática ni vascular y las recidivas locales, regionales o metástasis a distancia. Sin embargo, la invasión linfovascular estaba asociada de forma significativa a menor tiempo libre de enfermedad con una media de 17,04 meses. Close y cols. (276) encontraron una asociación significativa con la recidiva local, regional y metástasis a distancia.

En nuestra muestra no existía asociación significativa entre invasión perineural y recidiva. Sin embargo, en algunos estudios cuando se analizó el período libre de enfermedad con respecto a las recidivas locorregionales se encontró que la invasión perineural fue estadísticamente significativa aumentando su incidencia. El porcentaje de pacientes que sobrevivieron sin enfermedad en los tres primeros años con invasión perineural fue del 18%, comparado con el 51% que no tenían invasión perineural. A los cinco años hablaríamos de un porcentaje del 18% vs el 47%. (271). Rahima y cols. (272) observaron una asociación significativa entre la recidiva local y regional y la invasión perineural. En el análisis multivariante sólo encontraron asociación con la recidiva regional. Brandwein – Gensler y cols. (207) encontraron una asociación significativa entre recidiva local y supervivencia global cuando se veían afectados nervios grandes ( $>1\text{mm}$ ). Lanzer y cols. (293) no observaron asociación significativa entre la recidiva local y la invasión perineural. Sí hallaron una relación significativa con la recidiva regional ipsilateral y contralateral.

En nuestra población tampoco encontramos asociación significativa con el grado de reacción inflamatoria, sin embargo, Gensler y cols. (207) presentaron una relación significativa entre la respuesta linfocítica y la recidiva local y la supervivencia global. Tampoco observamos asociación significativa con el espesor tumoral, sin embargo, el tiempo libre de enfermedad tenía una relación lineal en dirección opuesta con él: cuanto mayor era el espesor, menor era el tiempo hasta la recidiva.

En la muestra de Ling y cols. (270) la supervivencia específica a los 5 años si había habido una recidiva locorregional era del 40,8% frente al 51% si no se había producido el evento. Con la supervivencia global ocurría algo similar (35,8% vs 47,8%). En nuestra población el 75,8% de los pacientes que sufrieron una recidiva fallecieron. El 65,9% fallecieron por tumor y el 13,3% por otra causa. El hecho de presentar una recidiva multiplicaba por 11,34 la posibilidad de fallecimiento por tumor y por 2,193 el fallecimiento global.

### 6.3 CEOO EN PACIENTES JÓVENES

Annertz y cols. (14) analizaron la supervivencia de los cánceres de lengua móvil en pacientes jóvenes ( $<40$ ) en el período entre 1960 y 1994 en los países escandinavos. De 5024 nuevos casos 276 (5,5%) fueron en pacientes menores de 40. La incidencia aumentó en todos los grupos de edad casi el doble excepto en mujeres entre 65-79. En mujeres menores de 40 aumentó seis veces y en varones, cinco. La razón hombre / mujer disminuyó de 1,98 a 1,60. La supervivencia fue mayor en los menores de cuarenta (65%) en comparación con el grupo entre 40-65 (45%) y 65- 79 (33%). En nuestra muestra de 622 pacientes un 4,7% eran menores de 40 años, una proporción similar a la que se encontró en el estudio de Annertz y cols. (14). Dividimos la muestra en tres grupos de edad similares al estudio anterior: menores

o iguales a 40 años, entre 41 y 60 años y mayores de 60 años. La razón hombre /mujer en los menores de 41 años fue de 1,25. Aunque los datos no eran significativos, la proporción de pacientes vivos entre los menores de 41 años era menor que en el trabajo de Annertz y cols. (55,6% vs 65%). En el grupo que estaba entre 41 y 60 años la proporción de vivos era también menor (38,8% vs 45%), y en los mayores de 60 años era mayor (37,8% vs 33%). Presentamos datos significativos con respecto a la causa de la muerte con un p valor de 0,004. El 29,6% de los menores de 41 años fallecieron por tumor y el 14,8% lo hicieron por otra causa. En los pacientes que se encontraban en el rango de edad entre 41 y 60, el 42,3% fallecieron por tumor y el 21,1% por otra causa, y en los mayores de 60 años, el 31,8% fallecieron por tumor y el 32,3% por otra causa. Tras realizar el análisis de supervivencia global no encontramos datos significativos para los tres grupos de edad. Había una mayor proporción de fallecimientos en los menores de 41 años (6,2% vs 3,2%), en el grupo de 41 a 60 años las proporciones eran similares (36,4 y 36,6% respectivamente) y en los mayores de 60 años había mayor porcentaje de vivos (60,3% vs 57,4%). En el análisis de supervivencia específica tampoco obtuvimos datos significativos, pero pudimos observar que los menores de 41 años tenían mayor proporción de fallecimientos por tumor (3,6%) que por otra causa (2,3%), mientras que los mayores de 60 años fallecían más por otros motivos (69,6%) que por el tumor (52,9%). El grupo de pacientes que se encontraba en el rango de edad entre los 41 y 60 también fallecían más por tumor (43,4%) que por otra causa (28,1%). Entre las causas que se sugirieron en este trabajo estaban la existencia de nuevos carcinógenos, tratamientos dentales, mayor susceptibilidad genética y el VPH, aunque este último estaba más relacionado con el cáncer de orofaringe. En nuestra muestra ninguno de los pacientes menores de 41 años habían sido VPH positivos. El hecho de que la supervivencia fuera mejor también se podía asociar a que los estadios en este grupo de edad eran menores (T1/T2) debido a que tenían mayor capacidad para reconocer una alteración y también mayor capacidad de recuperación del tratamiento. En nuestra muestra se cumplía esta premisa: un 46,2% eran T1, un 19,2% T2, un 15,4% T3, un 11,5% T4 y un 7,7% carcinomas in situ. Con el estadio global ocurría algo similar: un 38,5% tenían un estadio I, un 23,1% un estadio III, un 19,2% un estadio IV y un 11,5% un estadio II.

Sasaki y cols. (4) analizaron una serie de 529 pacientes de los cuales 35 eran menores de 40 años, una proporción similar a nuestra muestra (6,6% vs 4,3% en nuestra muestra). Los compararon con un grupo control de mayores de 40 con características similares. Más del 50% se localizaron en lengua. En nuestro trabajo también hicimos una comparación entre los mayores y menores de 40. De forma similar al estudio de Sasaki, el 55,6% de los pacientes menores de 41 años presentaban un CEO en la lengua. La segunda localización más frecuente fue el suelo de boca (18,5%) seguido de labio (7,4%), encía maxilar (7,4%), orofaringe (3,7%), paladar duro (3,7%) y mucosa yugal (3,7%). En los mayores de 60 la localización más frecuente también fue la lengua, pero con una proporción menor (35,1%), seguida de suelo de boca (19,3%). En los pacientes jóvenes de nuestra muestra no encontramos casos en las localizaciones intramandibular, trigono retromolar y encía mandibular. Sasaki y cols.(4) no hallaron diferencias en el control local y en el pronóstico con respecto a la población de mayor edad. En nuestra muestra tampoco encontramos diferencias significativas con respecto al control local. Existían menos recidivas (37%) en los menores o iguales de 40 años frente a los mayores (47,6%). Había una proporción ligeramente superior de persistencias (4,8%) frente a los mayores (3,6%) y no se desarrollaron segundos primarios, mientras que en los mayores de 40 hubo un 10,6%. Sin embargo, estos datos fueron significativos tras analizar la muestra según tres grupos de edad (menores o iguales de 40, entre 41 y 60 y mayores de 60). La mayor proporción de recidivas se concentraba en el grupo entre 41 y 60 años, seguido de

los mayores de 60 (43,8%) y de los menores o iguales de 40 (37%). En cuanto al pronóstico, al igual que Sasaki y cols.(4) no encontramos diferencias significativas. La proporción de fallecidos en los mayores de 40 años era del 61,8% frente al 44,4% en los menores. Los menores de 40 años se morían más frecuentemente por tumor (29,6%) que por otra causa (14,8%), al igual que hacían los mayores (35,8 y 28,1% respectivamente), aunque estos datos no fueron significativos. Tras el estudio de supervivencia global en nuestra muestra no observamos diferencias significativas entre los dos grupos de edad. Aunque los datos no eran significativos, había mayor proporción de fallecidos en el grupo de mayores de 40 que en el de menores (96,8% fallecidos vs 93,8% vivos en los mayores de 40, frente a 3,2% fallecidos vs 6,2% vivos en los menores de 40 años). En el estudio de supervivencia específica tampoco encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de edad. Sasaki y cols. sólo objetivaron diferencias a nivel histológico con mayor proporción de carcinomas bien diferenciados. En nuestra muestra no existía ningún cambio histológico significativo entre estos dos grupos de edad, pero pudimos observar como el espesor tumoral en los menores o iguales de 40 años era de media 7,91mm frente a los 8,21 mm en los mayores. También eran menores en el grupo de menos de 40 años el número de adenopatías homolaterales afectas (0,6 vs 1,04), el número de mitosis por campo (6 vs 6,53), la proporción de márgenes afectos y próximos (7,4 y 14,8 vs 12,4 y 17,9%), el estadio histológico IV (19,2 vs 29,1%) y II (11,5 vs 20,1%), el grado de diferenciación moderado (56,5 vs 65,4%), el grado de inflamación intenso (33,3 vs 44%) y la extensión extracapsular de las adenopatías positivas (14,3 vs 28,1%) . Había mayores proporciones, aunque no significativas en los menores de 40 años en los estadios I (38,5 vs 32,8) y III (23,1 vs 13,7), la invasión vascular (45,5 vs 30,5%), la invasión perineural (53,8 vs 40,8%), la combinación de ambas (21,4 vs 16,5%), el grado de diferenciación bien diferenciado (30,4 vs 26%) y escasamente diferenciado (13,0 vs 8,6%) y el grado de reacción inflamatoria nula o leve (33,3 vs 22,6%). Sin embargo, si analizamos los factores histológicos según tres grupos de edad (menores o iguales de 40, entre 40 y 60 y mayores de 60) encontramos datos significativos en relación al estadio cervical, estadio histológico global, invasión vascular y número de ganglios homolaterales afectos. La proporción de cuellos negativos era similar en los tres grupos de edad (50, 50 y 54,6% respectivamente), sin embargo a medida que íbamos aumentando el estadio cervical, la proporción aumentaba en el grupo de edad media: 15,5% de N1 frente a 11,5% en los jóvenes y 6,6% en los mayores, 12,8% de N2 frente a 11,5% en los jóvenes y 10,1% en los mayores y 11,1% de N3 frente a un 0% en jóvenes y un 4,1% en mayores. En cuanto al estadio global, había mayor proporción de estadios I en los pacientes jóvenes (38,5%), seguidos de los mayores de 60 años (34,7%), en comparación con el grupo de edad media (29,6%). En el estadio II, había mayor proporción en los mayores de 60 (22,4%), seguidos del grupo de edad media (16,4%), en comparación con los jóvenes (11,5%). Las mayores proporciones en el estadio III se concentraban en los pacientes jóvenes (23,1%). A continuación, les seguían en frecuencia los pacientes de edad media (15,9%) y los mayores de 60 (12,3%). El estadio IV se daba en mayor proporción en los pacientes de edad media (35,4%), frente a los mayores de 60 años (25,1%) y los jóvenes (19,2%). Había mayor porcentaje de invasión vascular en los jóvenes (45,5%) que en el grupo de edad media (41,5%) y que los mayores de 60 (23,9%), siendo estas diferencias significativas.

Chitapanarux y cols. (5) analizaron una muestra de 20 pacientes menores de 45 años. La supervivencia global fue del 60%, comparable a los datos globales y a los grupos mayores de 45 años. Esta supervivencia era similar a la proporción de vivos de nuestra muestra (55.6%), aunque nosotros no teníamos datos significativos. La localización más frecuente fue la lengua (75%) frente a un 55.6% en nuestra muestra. Fueron tratados con cirugía (6), cirugía y



radioterapia (8), radioterapia (4) y quimiorradioterapia (2). Sólo recidivaron aquellos que fueron tratados exclusivamente con cirugía (5), por lo que propusieron que un tratamiento multimodal sería el más adecuado en estos pacientes. En esta muestra el 60% eran fumadores y el 60% consumían alcohol, aunque no de forma abusiva. En nuestra muestra las proporciones de consumo de tóxicos en el grupo de menores o iguales de 40 años era menor, aunque no significativa. Existían un 46,2% de fumadores, un 23,1% de exfumadores, un 36,4% de bebedores y un 4,5% de ex – bebedores. El número de cigarrillos medio fumado al día entre los fumadores fue de 37,5 y los gramos medios de alcohol día fueron 70.

Hart y cols. (7) en su muestra de 13 pacientes tampoco encontraron diferencias en cuanto a supervivencia ni al consumo de alcohol y tabaco comparándolos con los subgrupos de mayor edad.

Iype y cols. (18) tras analizar una muestra de 264 pacientes menores de 35 observaron una supervivencia similar a los datos de la población global, de 57,3% a los cinco años. La razón hombre/mujer encontrada fue de 2.3: 1 y el 52% se localizaron en la lengua.

Sin embargo, no todos los autores coincidieron con los previos. Había estudios, como por ejemplo el análisis realizado por Amsterdam y cols. (294), que sugerían un peor control local en comparación con los grupos de edad mayores de 35 años. Sarkaria y cols. (295), tras una revisión bibliográfica también concluyó que los pacientes menores de 40 años tenían peor control local de la enfermedad, con un fracaso del 57% y una mortalidad del 47%. Son y cols. (11) recogieron una supervivencia a los tres años en su centro oncológico de tan solo el 17% y sugirieron terapias más agresivas asociadas a inmunoterapia en los pacientes jóvenes. Liu y cols. (121) en su revisión también consideraba de peor pronóstico el CECC en pacientes jóvenes debido a la frecuente presentación en estadios avanzados, dado el retraso diagnóstico que se producía frecuentemente debido a la ausencia de sospecha clínica por la edad.

### 6.3.1 VPH

Uno de los factores de riesgo ampliamente estudiados es el VPH asociado al carcinoma de orofaringe (296). El paciente típico del CEOF VPH es un paciente joven, no fumador y no bebedor (16, 84, 297). Está más relacionado con el hábito sexual (parejas múltiples, sexo oral) (298). Suele presentarse como una masa cervical, en estadios avanzados. La infección por VPH explica parte del aumento de incidencia del CECC en pacientes jóvenes.

En una revisión sistemática realizada por Mehanna y cols. se estimó una prevalencia del 47,7% del VPH en CEOF. Esta prevalencia ha ido aumentando con el tiempo en los diferentes estudios. En los estudios realizados antes del 2000 se recogía una prevalencia del 40,5%, entre el 2000 y el 2004, del 64,3% y en los estudios posteriores a 2005 del 72,2% (82). En Europa el 39,7% de los CEOF son debidos al VPH y en América del Norte el 59,9%. En los CECC no CEOF el VPH era responsable del 22,2 % según esta revisión. El genotipo más frecuentemente encontrado fue el VPH-16 en el 95,7% de los CEOF y en el 73,9% del resto de CECC (82).

En un estudio realizado por Chaturvedi y cols. en las poblaciones de Hawaii, Iwoa y Los Ángeles, entre 1984 y 2004 se encontraba una fuerte evidencia de que el aumento de incidencia del CEOF se podía atribuir a la infección por VPH. La prevalencia del VPH en CEOF aumentó del 16,3% durante 1980 a 72,7% en el 2000. Con ello aumentó la supervivencia de los tumores en esta localización, debido al mejor pronóstico de los mismos

(83). Responden mejor a la quimioterapia de inducción y a la quimiorradioterapia, con mejor supervivencia que los CEOF no VPH (12, 299). Se estimó que la supervivencia a los dos años era del 95% frente al 62% de los CEOF no VPH (84).

En el CEOF las oncoproteínas E6 y E7 inactivan P53 y RB. Las mutaciones in TRAF3, un regulador inmune, son únicas en el CEOF-HPV. La mutación o amplificación del oncogen PIK3CA era más común en CEOF-HPV que en los HPV negativos (30).

En la tesis de la Dra. Pombo sobre la mutación del gen se encontró un porcentaje de mutaciones del 18,5% en carcinomas y un 22,6% en lesiones precancerosas. El porcentaje de amplificación del gen fue del 32,3% en carcinomas y 19,2% en lesiones precancerosas. Un 43,7% de carcinomas y 39,3% de lesiones precancerosas presentaron al menos una de las alteraciones. En un 6,5% de carcinomas y 4,6% de lesiones precancerosas coexistieron ambas alteraciones (94).

Ferris y cols. (86) analizaron una línea celular transformada por el VPH en un CECC. En ellas observaron una delección de 163 bp eliminando una secuencia potenciadora incluyendo los sitios de unión para los factores de transcripción YY1 y NF1. Los oncogenes E6 y E7 se expresaban en altos niveles en estas células. Además, se detectó un supresor salvaje de TP 53 y niveles indetectables de esta proteína. El gen permanecía intacto lo que hacía que fuera quimiorradiosensible y se restaurase la función apoptótica.

Stransky y cols. (87) realizaron un análisis del paisaje genético del CECC y objetivaron que el índice de mutaciones de los tumores VPH positivos era aproximadamente la mitad de los encontrados en los tumores VPH negativos (una media de 2,28 mutaciones/Mb vs 4,83 mutaciones Mb), consistente con los estudios epidemiológicos que sugerían diferencias biológicas entre ambos.

En nuestra muestra los pacientes jóvenes eran VPH negativos. Sólo había un caso de orofaringe de los 27, y no se realizaron estudios genéticos.

### 6.3.2 Tabaco, alcohol y otras drogas

Harris y cols. (16) analizaron una muestra de 78 pacientes entre 18 y 39 años. Los clasificaron según los factores de riesgo, con 50 fumadores y bebedores y 28 no fumadores ni bebedores. De este último grupo el 75% eran mujeres. La localización más frecuente con un 57 % fue la lengua. Como explicamos anteriormente, la proporción de fumadores en nuestra muestra era mayor en pacientes jóvenes que en pacientes mayores de 40 años (46,2% vs 40,9%). En el caso del alcohol, la proporción era menor (36,4% vs 44,5%).

Existen pocas bases de datos poblacionales que recojan los hábitos tóxicos de los grupos jóvenes. En Canadá en una encuesta hecha en 2003 se observó un incremento dramático en el consumo de tabaco en los mayores de 18 años (300). Datos de la ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) en adolescentes entre 15-16 años de 25 países europeos (301) señalaron que el 10% de los fumadores iniciaban el hábito tabáquico alrededor de los 13 años o antes entre 1995 y 2003. A partir del 2003 este porcentaje se reducía al 4% (en el año 2015). El tiempo de vida fumando se mantuvo estable entre 1995 y 2003, a partir de donde se inició un descenso y desapareció la diferencia entre sexos.

Lo mismo pasaba con el alcohol: había un ligero descenso en el tiempo de uso a partir de 2003, sin observarse diferencias entre sexos. Lo mismo ocurría a partir de 2011 con los episodios de ingesta alcohólica intensa (más de cinco bebidas en un episodio).

En la “National House-hold Survey” de 1996 en la población de EEUU entre 18-25 se observó que alrededor del 50% de bebedores de esta población eran bebedores compulsivos (302). El “Global Status Report: Alcohol and young people” destacó que los jóvenes estaban empezando a beber a una edad más temprana (303).

A pesar de que el alcohol y el tabaco tienen menor margen de tiempo para actuar en los pacientes jóvenes, existen estudios que sugirieron que el tracto aerodigestivo a estas edades es más susceptible para el desarrollo de mutaciones (304).

El uso de cannabis a la edad de 13 años o antes se vio incrementado en ambos sexos hasta 2007, donde se estabilizó en varones y decreció en mujeres hasta 2015.

El uso de drogas ilegales aumentó hasta 2003 en ambos sexos, con un pequeño decremento hasta 2015.

Llewellyn y cols. (8) analizaron una serie de 116 casos de pacientes menores de 45 años, de los cuales un 75% eran fumadores y / o bebedores y sólo un 25% de los sujetos no estaban asociados a estos factores de riesgo.

En nuestra muestra de 27 pacientes no encontramos diferencias significativas en el uso del tabaco, alcohol, en el número de cigarrillos ni en la cantidad de gramos de alcohol con respecto a los mayores de 40 años. Eran no fumadores 8 (30,8%), fumadores 12 (46,2%) y exfumadores 6 (23,1%). Los fumadores consumían de media 37,5 cigarrillos. En cuanto al consumo de alcohol, 13 eran no bebedores (59,1%), 8 bebedores (36,4%) y 1 ex - bebedor (4,5%)

### 6.3.3 Factores genéticos

Existen diferentes síndromes que aumentan el riesgo de carcinoma epidermoide oral y orofaringe entre 700 y 1000 veces, y que se asocian a paciente jóvenes. Entre ellos desacamos el síndrome de Lynch-II, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi , xeroderma pigmentosum, ataxia telangiectasia, y el síndrome de Li-Fraumeni (95). Se caracterizan por la ausencia de capacidad reparativa del ADN y por la inestabilidad del mismo. Los genes afectados en estos síndromes son los mismos que se ven alterados en los pacientes que desarrollan carcinoma epidermoide de cabeza y cuello sin padecer estos síndromes ( 53, p16, FANCA-M), por lo que debería ser una línea a explotar en el estudio de este subgrupo de pacientes (6). Foulkes y cols. (96) analizaron 754 casos con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Aquellos que habían tenido un familiar de primer grado con cáncer tenían un riesgo 1,97 veces mayor de desarrollar CECC; si el familiar había tenido un CECC el riesgo aumentaba 3,65 veces.

La mayoría de los CEO son genéticamente inestables, con pérdidas cromosomales en 3p, 8p, 9p 17p y ganancias en 3q y 11q. Estos cambios se pueden extender a distancia de la lesión generando una cancerización de campo. Los genes que tienen un papel en el desarrollo de CEO son P53, CDKN2A, PTEN, HRAS y PIK3CA. Sturgis y cols. (305) sugirieron que los pacientes jóvenes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello tenían mayor frecuencia de SNPs (single nucleotide polymorphisms).



Toner y cols. (306) compararon el espectro genético de 20 muestras de carcinoma epidermoide oral, 10 de pacientes menores de 40 y 10 de pacientes mayores. Observaron que no se veían las alteraciones que se suelen ver de forma constante en los pacientes mayores. Se encontraron menos del 50% de aberraciones en comparación con los pacientes mayores y fumadores. A diferencia de los pacientes mayores 3 p no era una pérdida frecuente. Tampoco se encontraron pérdidas en 9p21, que era una pérdida constante en los pacientes mayores. La región 11q13 contiene los genes CCND1, EMS1, FGF3, FGF4. Tenía ganancias en el 60% de los pacientes jóvenes y en el 80 % de los pacientes mayores. Se encontraron ganancias en 7p13 (EGFR) en el 50% de los jóvenes y en el 50% de los mayores. De forma global en un 75% de pacientes fumadores, Koch y cols. (307) observaron que las mutaciones en p53 en pacientes jóvenes no fumadores eran diferentes de las encontradas tradicionalmente en los pacientes mayores en el exón 5-9.

#### **6.4 INMUNOCOMPROMISO**

Burnet y cols. (116) resaltaba en 1953 en su artículo “Cancer: a biological approach” el aumento de riesgo de neoplasia en pacientes inmunocomprometidos. Se había encontrado asociación entre inmunodeficiencias primarias y varios tipos de neoplasias malignas (110, 111). Pacientes con déficit en la inmunidad humoral, como en el caso de la inmunodeficiencia común variable (CVID) tenían un riesgo aumentado de cáncer de vejiga, estómago, linfoma, tumores epiteliales, mama y cuello uterino (111, 112). El déficit de las células T CD4+ en el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) se asociaba a mayor riesgo de cáncer de pulmón, mama y esófago (113-115). Shiels y cols. (115) encontraron un riesgo entre 1,4 y 2,6 de cáncer de orofaringe en pacientes VIH + y entre 1,1 y 2 en el cáncer de laringe. Beachler y cols. (118) encontraron asociación entre VIH y CECC VPH + (3,2 veces más riesgo) y VPH- (3 veces más riesgo). También existía un mayor riesgo en aquellos pacientes receptores de órganos sólidos (119). Rabinovics describieron un 6,1% de neoplasias de cabeza y cuello en 2817 pacientes transplantados. El que más frecuentemente se relacionaba con las neoplasias de cabeza y cuello, sobre todo con tumores de piel era el receptor de hígado. El intervalo de tiempo que solía pasar era aproximadamente 7,3 años. Duvoux y cols. (120) observaron una incidencia de neoplasias malignas del 12,2 en una muestra de 90 pacientes trasplantados de hígado. El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello era más frecuente en aquellos que recibieron un trasplante debido a una cirrosis alcohólica (26.7 % vs 5% en los que sufrieron una cirrosis no alcohólica).

##### **6.4.1 Irritación crónica**

Normalmente se clasifica como modificador, más que como iniciador del CEO. El trauma mecánico por las dentaduras o piezas dentales rotas con aristas cortantes pueden generar un CEO. Si el CEO ha empezado por otra causa, este factor probablemente acelere el proceso (117). El epitelio se ve dañado, disminuye su función barrera y es más vulnerable a los patógenos. Para la reparación es necesaria la existencia de mitosis y proliferación celular, se aumenta la inestabilidad del ADN y aumenta el riesgo de cáncer (121). Existen diversos casos clínicos descritos de pacientes jóvenes con carcinoma epidermoide de lengua en relación a un trauma tras tratamiento ortodóncico (122, 123) o tras el roce por una pieza rota con una arista cortante (124).

### 6.4.2 Nuevos tratamientos

Debido a estos cambios de tendencia se están desarrollando ensayos clínicos probando nuevos protocolos de tratamiento. Kies y cols. (15) plantearon el uso de quimioterapia de inducción en pacientes jóvenes (entre 18-49) con carcinoma epidermoide de lengua en estadios intermedios (T2-T3, N0-N2). De una muestra de 37 pacientes en esa franja de edad, 23 entraron dentro del ensayo. Recibieron quimioterapia de inducción con paclitaxel, ifosfamida y carboplatino. Posteriormente fueron tratados con cirugía, incluyendo disección cervical además de radio y quimioterapia en función de los hallazgos histológicos. Los resultados en este estudio fueron limitados: 9 tuvieron una respuesta importante, dos de ellos completa, y 8 progresión del tumor. Nueve pacientes tuvieron una respuesta cervical completa y 6 progresión de enfermedad cervical. El pronóstico fue mejor en aquellos que tuvieron una respuesta completa, pero debido al pequeño tamaño muestral los datos no fueron significativos

### 6.5 INTERVALOS TEMPORALES HASTA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO

Neal y cols. (144) hicieron una revisión sistemática sobre la influencia de los tiempos diagnósticos de los pacientes oncológicos en el pronóstico del mismo. Los cánceres que mejor reflejaron la asociación entre menores tiempos diagnósticos y mejor pronóstico fueron el de mama, colorrectal, cabeza y cuello, testículo y melanoma.

Murphy y cols.(145) hicieron un estudio sobre el impacto en la supervivencia del tiempo de inicio del tratamiento (tiempo desde el diagnóstico hasta que se trata el paciente) en pacientes con CECC. Incluyeron un total de 51655 pacientes. Observaron que 1 de cada 4 pacientes sufría un retraso diagnóstico y que si el tiempo de tratamiento era mayor de 46 a 52 días aumentaba el riesgo de fallecimiento. Las diferencias de supervivencia global entre los pacientes cuyos tiempos de tratamiento fueron entre 46 y 52 días o menos, 53 a 67 días o más de 67 días fueron 71,9, 61 y 46,6 meses respectivamente. En nuestra muestra no tuvimos datos significativos con respecto al tiempo de tratamiento y la supervivencia global. El p valor era de 0,407 y el HR de 1,002. Si analizamos la supervivencia específica en nuestra muestra encontramos una asociación significativa con el tiempo de tratamiento (HR 0,99).

Seoane y cols. (308) llevaron a cabo en 2012 una revisión bibliográfica con metaanálisis acerca del impacto en la supervivencia del retraso diagnóstico en el CECC. Se consideró como un factor de riesgo moderado, aunque influido por factores de confusión no eliminados en el análisis estadístico. Estimaron que el riesgo relativo de fallecimiento asociado a un retraso diagnóstico fue de 1,34 (IC 95% 1,12-1,61). Si el retraso fue de derivación multiplicaba por tres el riesgo. En un metaanálisis anterior (309) habían encontrado un riesgo relativo de 1,32 para la presentación en estadios avanzados de CEOF si había habido un retraso diagnóstico. Esta asociación era más fuerte cuando el análisis se restringía a CEO (RR 1,47) y cuando el retraso era mayor de 1 mes (RR 1,69). Este grupo de trabajo publicó en 2018 (310) un estudio sobre la relación del tiempo del especialista y diferentes factores en relación al paciente con CEO. Encontraron asociación significativa en el análisis multivariante entre los estadios III y IV y el tiempo del especialista (correlación lineal en dirección opuesta, a mayor estadio, menor tiempo de tratamiento). En nuestra muestra encontramos resultados similares entre el tiempo de tratamiento y el estadiaje. A mayor

estadiaje menor tiempo de tratamiento, excepto para el estadio IV. El estadio I tenía una media de 31,09 días, el II, de 26,26 días, el III de 25,20 días y el IV de 28,94 días.

Goy y cols. (143) realizaron una revisión sistemática sobre este mismo tema en 2009 pero no encontraron una asociación significativa debido a la falta de precisión en la medida de los tiempos de los estudios y del estadiaje de los tumores.

Wen-Chen Tsai y cols. (146) analizaron la influencia del tiempo de tratamiento en 21.236 pacientes con un período medio de seguimiento de 44 meses. El tiempo medio de tratamiento fue de 24,3 días ( $\pm 76,4$ ). La mayor parte de los pacientes fueron tratados en los primeros 30 días (85,6%), mientras que el 11,8% tardaron en tratarse entre 31 y 120 días. El 39,5% tenían un estadio IV, mientras que el 28,1%, 20,2% y 12,2% tenían un estadio I, II y III respectivamente. La media del período de seguimiento y la tasa de supervivencia fue mayor en aquellos que recibieron tratamiento en los primeros 30 días. Se observó una mayor demora en el tratamiento en los pacientes mayores o iguales de 65. En nuestra muestra ocurría lo mismo. Los pacientes mayores de 60 años tenían un tiempo de demora de 29,99 días, mientras que aquellos que estaban en el intervalo entre 41 y 60 años, tardaban alrededor de 26,36 días en ser tratados, y los menores de 40, 28,2 días. Por cada año cumplido, en la demora de tratamiento aumentaba 0,097 días, de forma significativa. También existía una mayor demora en el intervalo de derivación según los grupos de edad. Los menores de 40 años tardaban 3,37 meses en acudir al especialista desde que se notan un síntoma, los pacientes que se encontraban en el intervalo entre 41 y 60 años tardan 4,97 meses y los mayores de 60 años 7,19 meses.

Van Harten y cols. (147) estudiaron en 2014 la asociación entre el retraso en el tratamiento y el pronóstico en el CECC y no encontraron asociación entre una demora mayor de 90 días y un empeoramiento de la supervivencia. Hallaron asociación con la edad de diagnóstico, la localización y el tratamiento. Sin embargo, al año siguiente publicaron un estudio incluyendo 13.140 pacientes en el que había una relación significativa entre el tiempo de tratamiento y el pronóstico. La media de espera fue de 37 días, mayor para los varones, la localización en orofaringe y los estadios IV. La supervivencia global a los 5 años fue del 58% (311). En nuestra muestra no encontramos asociación significativa entre la localización del tumor y los tiempos de tratamiento y de derivación.

Kowalski y cols. (312) realizaron un estudio de 69 casos comparándolos con 138 controles y observaron que la progresión del CECC era rápida, y que el retraso en el tratamiento influía en el pronóstico de forma significativa, especialmente en el estadio IV.

Olli-Pekka Alho y cols. analizaron la supervivencia de 221 pacientes en función del tiempo de atención primaria y encontraron un riesgo de fallecimiento a los tres años de 1,89 veces mayor asociado a un descuido en el diagnóstico de atención primaria.

Brouha y cols. (313) estudiaron la relación entre el retraso diagnóstico y los diferentes estadios tumorales de 55 pacientes con cáncer faríngeo y 134 con CEO. Observaron que aquellos que tardaron más de 30 días en ser diagnosticados eran más frecuentemente estadios grandes (T3 y T4), con una odds ratio de 4,5 para el cáncer faríngeo y de 3,2 para el CEO.

Caudell y cols. (314), relacionaron el tiempo de tratamiento con el control locorregional en los CECC. La media en el intervalo de tratamiento fue de 34 días con un rango entre 7 y 441 días. No encontraron una asociación significativa entre el control locorregional, las metástasis a distancia, el período libre de enfermedad y la supervivencia global con este período. En nuestra muestra no existía una asociación significativa entre el intervalo de atención primaria,

el tiempo de tratamiento o el tiempo de ingreso con la existencia o no de recidiva. Sin embargo, el tiempo de tratamiento se relacionaba de forma significativa con la existencia de persistencia. Los pacientes que no presentaron este evento tardaron 29,95 días en ser tratados desde el diagnóstico, mientras que aquellos que lo presentaron, tardaron 34,23 días.

McGurk y cols. (315) estudiaron la relación entre el retraso diagnóstico y los resultados del tratamiento del CEOO en una cohorte de 400 pacientes analizados de forma retrospectiva y 213 de forma prospectiva. El tiempo medio de demora fue de 3 meses, siendo los pacientes los responsables en la mayor parte de casos (81%). No encontraron relación entre este intervalo y el estadiaje o la supervivencia.

Pitchers y cols. (316) analizaron el tiempo de derivación en relación al estadiaje y supervivencia, encontrando una correlación positiva entre este intervalo de tiempo y el estadiaje. Aquellos cuyo retraso fue menor a seis semanas habían mejorado la supervivencia de forma significativa. Por cada semana de retraso aumentaba el estadio 0,45.

Scott y cols. (317) encontraron que el hecho de ser mujer y estar casado estaba relacionado con un estadiaje temprano, pero no encontraron ninguna explicación de por qué el estadiaje no estaba relacionado con el retraso diagnóstico. En nuestra muestra el sexo se relacionó de forma significativa con el tiempo de demora en ser atendido por un especialista, mayor en mujeres (7,65 días) que en hombres (5,44 días) y con el tiempo de ingreso, mayor para varones (1,55 días), que para mujeres (1,26), hecho que se explicó porque las mujeres concentraban mayor proporción de estadios tempranos como se explicó anteriormente.

Teppo y cols. (318) encontraron que los tiempos de retraso diagnóstico, tanto del paciente como del profesional, eran mayores y tenían un impacto mayor en la supervivencia en los cánceres laríngeos que en los de lengua y faríngeos. Sólo hallaron datos significativos con respecto al carcinoma de lengua con un porcentaje de muertes del 50% a los dos años vs 23% si el retraso era mayor/igual o menor a dos semanas respectivamente.

Tromp y cols. (319) analizaron la relación entre diferentes factores asociados al tumor y el tiempo de retraso diagnóstico del paciente y del profesional. Tras un análisis multivariante encontraron que un retraso diagnóstico mayor de tres meses en un cáncer de laringe, oral o supraglótico era un factor predictivo para la presentación en estadios avanzados.

Vernham y cols. (320) realizaron un estudio prospectivo de dos años de seguimiento en 127 pacientes con CECC y del tracto aerodigestivo superior y no encontraron relación entre el estadio de presentación y la duración de los síntomas. El 53% de los pacientes con enfermedad avanzada habían tenido síntomas durante menos de los tres meses previos al tratamiento. Sólo el 28% de los pacientes en estadio III y IV habían tenido síntomas durante más de tres meses. Por lo tanto, concluyeron que el tiempo de diagnóstico no influía en el estadio de presentación.

Wildt y cols. (321) estudiaron de forma retrospectiva en 167 pacientes con CEO la relación entre retraso diagnóstico y supervivencia. La media de este intervalo de tiempo fue de 4 meses. No encontraron correlación significativa entre el retraso del paciente en solicitar ayuda y la supervivencia. Sin embargo, hallaron correlación entre el retraso por parte del profesional y diferentes factores. La proporción de pacientes con retraso diagnóstico por parte del profesional (de media 45 días) aumentaba proporcionalmente a medida que el tamaño del tumor disminuía. Además, también encontraron una relación significativa entre el sexo, edad y el retraso por parte del profesional, sufriendo las mujeres y los pacientes de más edad un mayor retraso. En nuestra muestra ocurría lo mismo, las mujeres tenían una demora casi dos



días mayor que los hombres, como explicamos anteriormente, y por cada centímetro que aumentaba el tumor, disminuía un mes el tiempo de atención por el especialista de forma significativa.

Grønhoj y cols. (322) analizaron el impacto del tiempo de tratamiento en el CEOF VPH positivo y negativo en 1177 pacientes (59% VPH + y 41% VPH-). El tiempo medio de seguimiento fue de 3,6 años. Observaron que el intervalo de tiempo de tratamiento influía en el período libre de enfermedad y en la supervivencia global. En los VPH- un intervalo de tratamiento > de 60 días estaba asociado de forma significativa a la supervivencia global, pero no al período libre de enfermedad con un HR de 1,60(IC95% 1,04-2,45). En los pacientes VPH+ no se encontró asociación significativa.

Polesel y cols..(323) analizaron el impacto del tiempo de tratamiento en la supervivencia del CECC en la región de Friuli Venezia Giulia, en un total de 1616 pacientes. La media del intervalo de tratamiento fue de 28 días. La supervivencia global a los 5 años disminuyó del 62% para un intervalo de 30 días al 39% si el intervalo era mayor o igual a 90 días.

Fujiwara y cols. (324) estudiaron diferentes intervalos de tiempo pretratamiento y postratamiento. Entre los tiempos pretratamiento analizaron el tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento en 4868 pacientes. El tiempo medio de demora desde el diagnóstico hasta la cirugía fue de 30 días, con un rango de 1 a 731 días. El factor relacionado de forma significativa con este intervalo fue la edad. Los mayores o iguales de sesenta años tenían un mayor riesgo de retraso diagnóstico, con una odds ratio de 1,22. Este intervalo de tiempo no fue significativamente asociado a la supervivencia global.

Gao y cols. (325) encontraron que las lesiones en la lengua y los tumores mayores generaban mayor retraso diagnóstico en el CEO.

## 6.6 MÁRGENES QUIRÚRGICOS

### 6.6.1 Definición de margen quirúrgico

Tras la resección de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es imprescindible obtener márgenes libres de enfermedad. En nuestro centro y en la mayor parte de centros dedicados a la oncología de cabeza y cuello se considera margen próximo aquel que es < 5 mm, margen libre cuando es  $\geq$  de 5mm y margen afecto cuando las células carcinomatosas invaden el margen de resección (326-327). Sin embargo, no existe consenso con respecto a los términos “margen libre” y “margen cercano”.

Según diferentes estudios hechos en cavidad oral se considera un margen próximo entre 2 y 7mm (210, 214, 328-332). Como se puede comprobar es un rango muy amplio para un mismo tratamiento debido a la falta de consenso, lo que dificulta poder comparar las diferentes series publicadas sobre este mismo tema.

En una encuesta hecha a 476 cirujanos de cabeza y cuello de la “American Head and Neck Society” el 46% consideraban un margen libre si era  $\geq$  5 mm. El 83% consideraban positivo un margen en el que se identificaba carcinoma in situ y un 76 % consideraban negativo un margen en el que se analizaban focos de displasia (333).

### 6.6.2 Influencia en la supervivencia y recidiva local

La importancia del análisis de este parámetro como factor independiente es su influencia en la tasa de recidivas y por tanto en la supervivencia de los pacientes.

En la revisión de Alicandri-Ciufelli y cols. (97) seleccionamos los estudios que recogían casos de cavidad oral y orofaringe y estudiaban su influencia en la supervivencia y el pronóstico, (tabla 180).

Tabla 180: Tabla comparativa de las series de casos de la revisión de Alicandri-Ciufelli y cols.

ESTUDIO	LOCALIZACIÓN	DEFINICIÓN DE MARGEN PRÓXIMO	EVALUACIÓN PRONÓSTICA	T ADYUVANTE (SI/NO)	INFLUENCIA PRONÓSTICA	NIVEL EVIDENCIA
Loree y cols. (210)	Cavidad oral	$\leq 5$ mm	Recidiva local	SI	Empeora	2b/B
Zelevsky y cols. (334)	Cavidad oral	$\leq 5$ mm	Recidiva local	SI	No datos significativos	2b/B
Dixit et al. (329)	Cavidad oral	$\leq 2$ mm	Recidiva locorregional	SI	Con RT: no datos significativos. Sin RT: empeora	2b/B
Weijers y cols. (330)	Cavidad oral	$\leq 5$ mm	Recidiva local	NO	No datos significativos	2b/B
Liao y cols. (331)	Cavidad oral	$\leq 4$ mm	Control local a 5 años	SI	Empeora	2b/B
Liao y cols. (331)	Cavidad oral	$\leq 7$ mm	Control local. Supervivencia global y específica	SI	Empeora	2b/B
Nason y cols. (332)	Cavidad oral	$\leq 2$ mm	Recidiva. Supervivencia a 5 años	SI	Empeora	2b/B
Zelevsky y cols. (328)	Cavidad oral y orofaringe	$\leq 5$ mm	Control de enfermedad en 7 años	SI	Con RT, no datos significativos.	2b/B
Sutton y cols. (213)	Cavidad oral y orofaringe	$\leq 5$ mm	Recidiva. Período libre de enfermedad. Supervivencia global	SI	Empeora	2b/B
McMahon y cols. (335)	Cavidad oral y orofaringe	$\leq 5$ mm	Supervivencia específica	SI	No datos significativos	2b/B
González Mourelle	Cavidad oral y Orofaringe	<5mm	Recidiva		P 0,004	
González Mourelle	Cavidad oral y Orofaringe	<5mm	Supervivencia global		P 0,005	
González Mourelle	Cavidad oral y Orofaringe	<5mm	Supervivencia específica		P 0,006	

En nuestra muestra encontramos asociación significativa entre un margen afecto y uno próximo con la recidiva, la supervivencia global y la supervivencia específica. El 57,3% de los pacientes con márgenes afectados y el 56,9% de los pacientes con márgenes próximos recidivaron. Esta asociación fue significativa, con un p valor de 0,004. Dentro de los pacientes que sufrieron recidiva, el 63,5% tenían márgenes afectados y el 21,5% márgenes próximos. El

hecho de presentar márgenes afectos multiplicaba por 2 el riesgo de fallecimiento global (HR 2,038, p 0,000) y márgenes próximos por 1,450 (HR 1,450, p 0,005). En el análisis multivariante sólo se encontró una asociación significativa entre la supervivencia global y los márgenes afectos, multiplicando por casi dos (HR 1,95, p 0,000) el riesgo de fallecimiento global. Tras analizar la supervivencia específica se vio que el hecho de tener afectación microscópica del margen multiplicaba por 1,93 el riesgo de fallecimiento por tumor (HR 1,93, p 0,001), y si los márgenes estaban próximos lo multiplicaba por 1,62 (HR 1,62, p 0,006). En el análisis multivariante, al igual que pasaba con la supervivencia global parece que sólo la afectación microscópica influía en la supervivencia específica, multiplicando el riesgo de muerte por tumor 2,38 veces (HR 2,38, p 0,018).

Como se puede ver en la tabla 185, los resultados de los diferentes estudios también son controvertidos en cuanto a la influencia de un margen próximo en el control local de la enfermedad. No encontraron datos significativos en el 43% de ellos y si hallaron una influencia pronóstica negativa en el otro 57%.

Liao y cols. (331) consideraban que un margen  $\leq 4$  mm era un factor de riesgo independiente para el control local, tanto si el paciente había recibido o no radioterapia concomitante. Este mismo autor creía que unos márgenes entre 4-5 mm debían recibir tratamiento adyuvante, y entre 5-7 mm debía realizarse un seguimiento cercano. Consideraban un margen libre si era  $> 7$  mm (214).

Wong y cols. (206) analizaron mediante una curva ROC el punto de corte a partir del cual empeoraba el índice de recidivas y la supervivencia específica. Dividieron a los pacientes en los siguientes grupos: margen afecto ( $<1$  mm), margen próximo (1-2 mm, 2.1-3 mm, 3.1-4 mm, 4.1-5 mm) y margen libre si  $> 5$  mm. Se encontró un peor pronóstico con márgenes  $< 1,6$  mm, por lo tanto, establecieron como punto de corte 2 mm como margen suficiente en la resección. La supervivencia específica fue del 79,7% y la recidiva del 12,5%.

Kurita y cols. (205) también analizaron el riesgo de recidiva según la proximidad del margen quirúrgico al tumor. El riesgo si el margen era próximo ( $\leq 5$  mm) aumentaba 3,79 veces y si estaba afecto 7,89. Tras 5 años de seguimiento el control local fue del 91% si los márgenes estaban libres, 80,4%, si había un margen próximo, 81,8% si había displasia en el margen y 43,8% si el margen estaba afecto.

En la revisión de Alicandri-Ciufelli y cols. (97) encontramos series de casos que consideraban la orofaringe conjuntamente con la cavidad oral. Sólo en uno de los tres estudios creían que empeoraba el control local cuando el margen era  $\leq 5$  mm (213).

Según un metaanálisis realizado por Anderson y cols. (326) el riesgo de recidiva se reducía un 21% si los márgenes quirúrgicos eran mayores de 5 mm. Realizaron un estudio de cohortes retrospectivo con 539 pacientes. En esta revisión encontraron evidencia científica de que un margen menor a 5 mm aumentaba el riesgo de recidiva local.

Slootweg y cols. (336) registraron en una muestra de 394 pacientes una recidiva local en el 17,1% de los pacientes con márgenes afectos frente a un 16,9% en aquellos con márgenes libres y recidiva regional cervical en el 11,8% y en el 10,6% respectivamente.

Patel y cols. (337) analizaron el resultado en supervivencia específica, control local y control regional de la enfermedad en una muestra de 547 pacientes, de los cuales 52 presentaban márgenes positivos. Encontraron una asociación entre márgenes positivos y mayor incidencia



de invasión extracapsular de las metástasis ganglionares, además de peor control local. Con respecto a la supervivencia específica parecía que empeoraba, pero los datos no eran significativos. No influían en el control regional. En nuestra muestra se halló asociación significativa entre márgenes afectos y diferentes variables del análisis histológico del tumor. Tanto los márgenes afectos como los próximos estaban asociados a tamaños tumorales mayores (2,99cm y 2,76 cm respectivamente) en comparación con aquellos tumores que fueron resecados con márgenes libres. También se asociaban a mayores espesores tumorales: los tumores con márgenes afectos tenían una media de espesor de 13,45 mm y los próximos de 9,6, en comparación con aquellos con márgenes libres (6,92 mm). Lo mismo ocurría con el número de ganglios homolaterales afectos: 1,71 de media en los pacientes con márgenes afectos, 1,56 en los que tenían márgenes próximos y 0,77 cuando los márgenes estaban libres. Sin embargo, la mayor proporción de márgenes afectos se concentraba en los cuellos negativos (40%) y en los cuellos no tratados (21,3%). De la misma manera se comportaban los márgenes próximos (43,1 y 14,7% respectivamente). El tamaño tumoral también estaba asociado de forma significativa al estado de los márgenes. Los mayores porcentajes de márgenes afectos se concentraban en T4 (30,7%), seguido de T2 (28%) y de T1 (26,7%). Los márgenes próximos fueron más frecuentes en T1(34,9%), seguido de T2 (33%). Siguiendo esta línea, la mayor parte de márgenes afectos (49,3%) y próximos (37,6%) se concentraban en el estadio IV. La proporción de la existencia de afectación vascular, perineural y ambas combinadas era mayor en los pacientes con márgenes afectos seguidos de los que tenían márgenes próximos. No se encontró en nuestra muestra asociación significativa con la invasión extracapsular.

Brandwein-Gensler y cols. en un estudio con 4 cohortes de pacientes y un análisis multivariante no reconocieron la influencia del margen en el riesgo de recidiva ni en la supervivencia (207).

Chang y cols. (338) analizaron el riesgo de recidiva en 126 pacientes que fueron tratados por un carcinoma epidermoide en la lengua. De ellos 25 tuvieron un margen positivo. El riesgo de recidiva local se vio incrementado en 2.5. No se encontró asociación entre la obtención del margen del lecho quirúrgico y el riesgo de recidiva local. Al analizar la distancia del tumor al margen, se constató que por cada mm disminuía el riesgo de recidiva un 33%.

### 6.6.3 Displasia en el margen quirúrgico

El concepto de cancerización de campo acuñado por Slaughter y cols. en 1953 consiste en la existencia de células premalignas adyacentes al tumor. Esta condición es una de las responsables de la alta tasa de recidivas y de la poca mejoría en la supervivencia del CEOO (339).

La existencia de células premalignas en los márgenes quirúrgicos aumentan el riesgo de recidiva, por la probabilidad que tienen de transformación en células carcinomatosas (205, 327). Existe frecuentemente una relación clonal entre las células premalignas y el tumor primario (340).

Para definir el concepto de cancerización de campo y estudiar sus implicaciones clínicas Tabor y cols. (340) estudiaron la pérdida de heterogeneidad en 28 pacientes (tanto en las células tumorales como en la mucosa adyacente). Se encontraron campos alterados genéticamente en el 36% de los casos. En 7 de los 10 casos, la alteración afectaba al margen quirúrgico. Uno de los pacientes recidivó a los 28 meses, y la familia clonal del tumor

recidivado estaba más relacionado con las células que tenían pérdida de heterogeneidad del campo alterado que con las células del tumor primario. No pudieron extraer conclusiones clínicas debido al pequeño tamaño de la muestra.

Existe controversia en los diferentes estudios. Schaaij Visser y cols. (341) no encontraron relación entre el grado de displasia en el margen y el riesgo de recidiva. Sin embargo, Weijers y cols. (330) hallaron una asociación significativa entre la displasia moderada en el margen y el índice de recidiva. De 37 pacientes estudiados, 7 presentaban displasia moderada en el margen, de los cuales 5 recidivaron.

#### 6.6.4 Influencia de los tratamientos

Existe controversia si una resección posterior a la obtención de márgenes quirúrgicos positivos mejora el resultado en cuanto a supervivencia y control local. En el estudio de Kurita y cols. no se mostraron mejores resultados (205). Kovacs y cols. (342) y Brandwein-Gensler y cols. (207) tampoco encontraron mejores resultados tras la ampliación de márgenes, al igual que otros muchos autores (337, 343-346).

Chang y cols. (338) destacaron que en el 78% de las ampliaciones de márgenes de aquellos que fueron positivos no presentaban tumor, por lo que concluyeron que no era un área representativa del margen afecto.

Con respecto a la radioterapia postoperatoria los resultados fueron más prometedores, llegando a alcanzar un control local del 79% cuando los márgenes eran positivos y 71% cuando estaban próximos (328). Influyó en la supervivencia el tiempo que se tardaba desde la cirugía hasta recibir el tratamiento radioterápico. Disminuía si tardaba más de 30 días (97).

En nuestra muestra el 81,3% de los márgenes afectados y el 54,1% de los márgenes próximos fueron tratados. De los primeros al 50,7% se le realizó una ampliación quirúrgica, y el 30,7% recibieron radioterapia. De los segundos el 4,6% fueron ampliados y el 49,5% fueron tratados con radioterapia. No encontramos asociación significativa entre la supervivencia global y el tratamiento de los márgenes o el tipo de tratamiento de los mismos. Sin embargo, si clasificamos el tratamiento según el tipo de margen, hallamos diferencias significativas. El hecho de tratar los márgenes afectados con ampliación quirúrgica aumentaba el riesgo 2,428 veces y si no se trataba, aumenta 3,011 veces. No hubo datos significativos con respecto al tratamiento con radioterapia de los márgenes afectados. En cuanto a los márgenes próximos, solo encontramos significación en relación al tratamiento radioterápico, que aumentaba el riesgo de fallecimiento global multiplicándolo por 1,753 si lo comparábamos con los márgenes libres. En conclusión, tratar los márgenes quirúrgicos mejoraba la supervivencia, pero no igualaba la situación a la de los pacientes con márgenes libres. No encontramos asociación significativa entre el tratamiento de los márgenes, el tipo de tratamiento y la supervivencia específica. Si analizamos el tipo de tratamiento según el tipo de margen encontramos un riesgo aumentado de forma significativa si el margen afecto se ampliaba quirúrgicamente (HR 2,37) y si el margen próximo se trataba con radioterapia (HR 1,46). Tras realizar un modelo multivariante para intentar saber el valor del tipo de tratamiento como variable independiente, pudimos comprobar que la afectación microscópica multiplicaba por 2,32 el riesgo de fallecimiento global y el tratamiento con radioterapia reducía el riesgo, con un HR de 0,329. Si a este modelo le añadimos el tamaño tumoral, la afectación microscópica seguía siendo significativa (HR 2,587), al igual que el tratamiento del margen afecto con radioterapia (HR 0,295), y los estadios T3-T4 (HR 2,116). Hicimos también un modelo

multivariante para la supervivencia específica, pero sólo obtuvimos datos significativos para los estadios T3-T4 (HR 1,89).

No encontramos asociación entre recidiva, persistencia y segundo primario y el tratamiento o el tipo de tratamiento de los márgenes.

### 6.6.5 Análisis intraoperatorio de los márgenes

No existe actualmente una evidencia directa de que el análisis intraoperatorio del margen quirúrgico mejore el control local (212).

Tradicionalmente los márgenes quirúrgicos se analizaban intraoperatoriamente enviando una muestra en frío de los márgenes de la resección en el lecho quirúrgico. En un estudio realizado por Di Nardo y cols. (215) en el 40% de los pacientes con márgenes afectos y en el 80 % con márgenes próximos (<5mm) no fueron detectados mediante esta técnica (215). No existe a día de hoy un consenso de la mejor manera de evaluar los márgenes quirúrgicos intraoperatoriamente (333). Algunos autores consideran que, si tras la ampliación quirúrgica de un margen afecto ésta es negativa, se puede considerar que el margen está libre. Sin embargo, tampoco existe consenso con respecto a esta afirmación (343).

En una encuesta hecha a 476 cirujanos de cabeza y cuello de la “American Head and Neck Society” el 76% recogían la muestra del margen para analizar en intraoperatoria del lecho quirúrgico, mientras que el 10% lo hacían de la pieza tumoral. El 90% consideraban los márgenes negativos si tras la ampliación las muestras intraoperatorias eran negativas, sin embargo el 10% discrepaban en este concepto (333).

El método según el que se recogen las muestras del lecho quirúrgico tiene varios inconvenientes (215):

- No se puede calcular la distancia del tumor al margen.
- Es difícil detectar las células tumorales porque el núcleo del tumor se va con la pieza
- Los artefactos del electrocauterio dificultan la detección de células tumorales
- Se toma la muestra de una zona del margen, no de todo el margen, por lo que puede haber un error de muestreo.

Yahalom y cols. hicieron un estudio comparativo de diferentes maneras de tomar muestras para la evaluación de márgenes intraoperatorios (347). Se definieron tres grupos:

- Muestras aleatorias del lecho quirúrgico
- 9 muestras del lecho quirúrgico, separadas 90°: cuatro de epitelio superficial, cuatro a una zona de profundidad media y una del margen profundo
- 9 muestras de la pieza quirúrgica en las mismas localizaciones que las anteriores

De los dos primeros grupos el 40% de los márgenes que dieron negativos en el análisis intraoperatorio fueron posteriormente positivos, mientras que en el tercer grupo sólo el 17% lo fueron. En otro estudio realizado por Moran Amit y cols. también encontraron mejores resultados cuando se tomaban las muestras de la pieza quirúrgica (348) en comparación con el lecho quirúrgico.

Chiose y cols. consideraba el análisis de los márgenes quirúrgicos en la pieza de resección como “gold standard” (212). Chang y cols. (338) concluía en su estudio que las muestras intraoperatorias que se tomaban del lecho quirúrgico tenían un nivel de fracaso entre el 86 y el 100%. Maxwell y cols. (349) en su serie de 280 pacientes también concluía que la toma de muestras así realizada estaba asociada a peor control local y además no aportaba información de la distancia del tumor al margen. Varvares y cols. (350), además de sacar la misma conclusión que los anteriores (mayor número de recidivas en los que se analizaba el margen en el lecho quirúrgico (25%) frente a los que lo analizaban en la pieza (17,6%), también encontraron asociación entre la distancia del tumor al margen y la supervivencia global, el control local y el tiempo libre de enfermedad, tomando como referencia 5mm.

### 6.6.6 Reducción de los márgenes quirúrgicos

No se han realizado muchos trabajos sobre este tema. Existen precedentes históricos como el estudio realizado por Boonstra y cols. en 1983 en la mucosa del cuello uterino (216), donde observaba una reducción global de la pieza de un 15%. Johnson y cols. (217) estudió la contracción de la mucosa en el año 1997 utilizando un modelo canino. Observó una reducción del 30,7 % de la mucosa superficial de la lengua, un 34,5% de la región profunda de la lengua y un 47,3% de la mucosa labial y bucal. Siu y cols. (218) hizo un trabajo similar en mucosa esofágica en 1986 con una reducción global tras la fijación en formol del 50%. Clasificó los márgenes en superior e inferior, con una reducción del 32% y 39 % tras la fijación respectivamente. Los resultados eran muy similares a un trabajo realizado por Ma y cols. en 2004 con un 40,86 % de reducción para el margen superior y un 54,83% para el margen inferior (351).

El-Fol y cols. (219) realizó un estudio con un protocolo similar al nuestro en 61 pacientes. El tumor se localizaba en la lengua en 20 de los casos, en la mucosa alveolar mandibular en 13, en la mucosa bucal en 15, en el área retromolar en 6, en el suelo de la boca en 3 y en mucosa alveolar maxilar en 4. La distribución era similar a nuestra muestra. La reducción del margen también era congruente con nuestra población con respecto a la mucosa bucal (47,6%), y lengua (33,3%). Las diferencias eran mayores para las localizaciones de suelo de boca (4,8%), mucosa alveolar (9,5%) y trigono (4,8%).

Umstatt y cols. (220) con una muestra de 19 pacientes estudiaron la reducción del tamaño tumoral y de los márgenes de forma global. El tumor se reducía tras la resección un 6,4% y tras la fijación en formol un 10,7 %. Los datos globales de los márgenes del tumor se diferenciaban bastante de nuestra muestra con un 14,9 % tras la resección inmediata (vs 26 % en nuestra muestra) y 11,3 % tras la fijación con formol (vs 43,6% en nuestra muestra).

Cheng y cols. (221) agrupó las muestras obtenidas de 41 pacientes de la siguiente manera: grupo 1: mucosa bucal, cresta alveolar mandibular, trigono retromolar; grupo 2: cresta alveolar maxilar y paladar; grupo 3: lengua. La reducción global fue del 59,02 %, mayor que en nuestra muestra. Según los grupos fue del 71,9%, 53,33 % y 42,14 %. Los resultados obtenidos en la lengua (42,14%) fueron muy similares a nuestra muestra (42%). Además, en este trabajo se calculó el porcentaje de reducción según estadios, que fue del 51,98% para T1/T2 y del 75,0% para T3/T4.

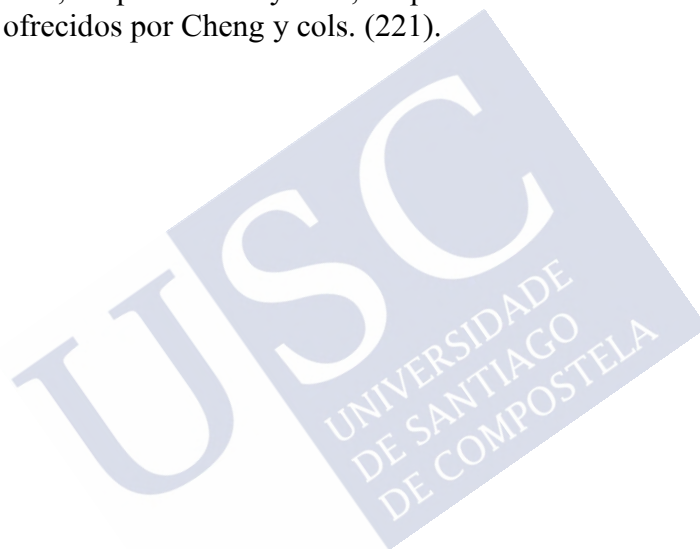
Chen y cols.(352) calcularon la reducción del tamaño de la pieza quirúrgica tras la fijación en una muestra de 100 pacientes, de los cuales 49 procedían de la cavidad oral. La reducción fue

de 1,5 mm (4,4%) en la longitud, 1,52 mm (6,18%) para el ancho y 0,67 (4,10 %) para la profundidad.

Pangare y cols. (353) analizaron el efecto de la fijación con formol en la reducción de los márgenes quirúrgicos de 15 pacientes, que clasificaron en anterior (reducción del 18,7%), posterior (14,9%), medial (23,6%) y lateral (23,9%). No aportaron datos sobre la localización de estas muestras.

Egemen y cols. (354) estudiaron la reducción de los márgenes en 21 muestras de labio, con un resultado de entre 41 y 47,5%, comparable con nuestra muestra de mucosa de revestimiento (49%).

Mistry y cols. (355) analizaron la reducción de márgenes tras la exéresis en 27 muestras de mucosa bucal y lingual, con una reducción global del 22.7%, del 23.5% para la lengua y de la mucosa bucal del 21,2%. Estos porcentajes fueron menores que en nuestra muestra y que en los estudios descritos anteriormente. Además, también recogieron el porcentaje de reducción según estadios, un 25,6% para T1/T2 y un 9,2% para T3/T4. Estos datos discrepaban bastante de los resultados ofrecidos por Cheng y cols. (221).





## **7. CONCLUSIONES**







## 7 CONCLUSIONES

- La supervivencia global de nuestra muestra fue de 57,5 % a los 5 años y la supervivencia específica del 72,15%. El 47,1% de la población presentaron una recidiva, casi la mitad, con un intervalo de confianza del 43 al 51%. La supervivencia del CEOO apenas ha cambiado a pesar de las mejoras técnicas, por lo que debemos explorar aquellos factores que podemos controlar y que mejoran el pronóstico, como son los intervalos de tiempo diagnósticos, de tratamiento y de hospitalización.
- Los intervalos de tiempos diagnósticos, de tratamiento y de hospitalización son componentes poco estudiados en el pronóstico del CECC. En nuestra muestra solamente influye como factor protector de forma muy ligera (HR 0,99) el tiempo de tratamiento.
- Los márgenes quirúrgicos afectan ensombrecen el pronóstico del CEOO. En nuestra muestra reducen la supervivencia a la mitad y el tratamiento con radioterapia tiene mejores resultados que la ampliación quirúrgica. Además, consideramos imprescindible la toma de muestras intraoperatorias a partir de la pieza tumoral, realizando un corte perpendicular al centro del tumor para poder calcular la distancia del mismo al margen. De esa manera se podrá realizar una ampliación en el momento de la cirugía que será más precisa y controlará mejor el margen.
- Los pacientes menores de 40 años en nuestra muestra no tienen características epidemiológicas diferentes a los mayores. Consideramos recomendable realizar estudio genético a aquellos pacientes menores de 40 años para poder dilucidar causas subyacentes desconocidas y estudios multicéntricos para poder tener resultados estadísticos con mayor potencia.



## **8.BIBLIOGRAFÍA**





## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. J. Philip Sapp, Lewis R. Eversole, George P. Wysocki. Oral and Maxillofacial Pathology. Ed: 2ª. St Louis, Missouri: Mosby; 2004.
2. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. Oral Oncol.2014;50(6):565-74.
3. Cancer today [Internet]. [citado 3 de abril de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
4. Sasaki T, Moles DR, Imai Y, Speight PM. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. J Oral Pathol Med. 2005;34(3):129-33.
5. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Sittitrai P, Pattarasakulchai T, Tharavichitkul E, Sriuthaisiriwong P, et al. Oral cavity cancers at a young age: analysis of patient, tumor and treatment characteristics in Chiang Mai University Hospital. Oral Oncol. 2006;42(1):83-8.
6. Van Monsjou HS, Wreesmann VB, Van den Brekel MWM, Balm AJM. Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. Oral Oncol.2013;49(12):1097-102.
7. Hart AK, Karakla DW, Pitman KT, Adams JF. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a report on 13 cases and review of the literature. Otolaryngol Head Neck Surg.1999;120(6):828-33.
8. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people: a comprehensive literature review. Oral Oncology. 2001;37(5):401-18.
9. Cusumano RJ, Persky MS. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx in Young Adults. Head & Neck Surgery. 1988;10(4):229-34.
10. Burzynski NJ, Flynn MB, Faller NM, Ragsdale TL. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in patients 40 years of age and younger. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1992;74(3):404-8.
11. Son YH, Kapp DS. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale. Cancer. 1985;55(2):441-4.
12. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The «new» head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;151(3):375-80.
13. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. Cancer.2005;103(9):1843-9.
14. Annertz K, Anderson H, Biörklund A, Möller T, Kantola S, Mork J, et al... Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. Int J Cancer.2002;101(1):95-9.
15. Kies MS, Boatright DH, Li G, Blumenschein G, El-Naggar AK, Brandon Gunn G, et

- al... Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults. *Head Neck*. 2012;34(9):1255-62.
16. Harris SL, Kimple RJ, Hayes DN, Couch ME, Rosenman JG. Never-smokers, never-drinkers: Unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head & Neck*. 2010;32(4):499-503.
  17. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck*. febrero de 2002;24(2):165-80.
  18. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med*. 2001;47(3):171-6.
  19. Navarro Vila Carlos. *Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Vol. 3. Madrid: Arán; 2004.
  20. Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1433-43.
  21. Mizukawa N, Swe Swe Win, Zaw Moe Thein, Moe Thida Htwe, Yoshioka Y, Kimata Y, et al.. The Incidence of Oral and Oropharyngeal Cancers in Betel Quid-Chewing Populations in South Myanmar Rural Areas. *Acta Med Okayama*. 2017;71(6):519-24.
  22. Sikora AG, Toniolo P, DeLacure MD. The changing demographics of head and neck squamous cell carcinoma in the United States. *Laryngoscope*. 2004;114(11):1915-23.
  23. Oral Cavity and Pharynx Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
  24. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
  25. Pathologists C of A. Cancer Protocol Templates [Internet]. College of American Pathologists. 2019 [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
  26. Head and Neck Cancers [Internet]. National Cancer Institute. 2013 [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>
  27. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(8):657-62.
  28. Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, de Sousa SOM. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci*. 2010;52(2):267-73.
  29. Troeltzsch M, Knösel T, Eichinger C, Probst F, Troeltzsch M, Woodlock T, et al... Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(7):1291-300.
  30. Adel K. El-Naggar, John K. C. Chan, Jennifer R. Grandis, Takashi Takata, Pieter J. Slootweg. *WHO classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.



31. Sundermann BV, Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofac Surg.*2018;46(2):177-82.
32. Fakhry C, Gillison ML, D'Souza G. Tobacco use and oral HPV-16 infection. *JAMA.* 2014;312(14):1465-7.
33. Nicolas F. Schlecht, Eduardo L. Franco, Javier Pintos, Abdissa Negassa, Luiz P. Kowalski, Benedito V. Oliveira, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Consumption and the Risk of Cancers of the Upper Aero-Digestive Tract in Brazil.1999;150(11).
34. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2011;79(2):414-9.
35. Borio G. THE TOBACCO TIMELINE. :150.
36. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J.* 30.1950;2(4682):739-48.
37. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;83:1-1438.
38. Fischer S, Spiegelhalder B, Preussmann R. Tobacco-specific nitrosamines in European and USA cigarettes. *Arch Geschwulstforsch.* 1990;60(3):169-77.
39. Fischer S, Castonguay A, Kaiserman M, Spiegelhalder B, Preussmann R. Tobacco-specific nitrosamines in Canadian cigarettes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990;116(6):563-8.
40. Kozłowski LT, Mehta NY, Sweeney CT, Schwartz SS, Vogler GP, Jarvis MJ, et al. Filter ventilation and nicotine content of tobacco in cigarettes from Canada, the United Kingdom, and the United States. *Tob Control.* 1998;7(4):369-75.
41. Fischer S, Spiegelhalder B, Preussmann R. Preformed tobacco-specific nitrosamines in tobacco-role of nitrate and influence of tobacco type. *Carcinogenesis.*1989;10(8):1511-7.
42. Tricker AR, Ditrich C, Preussmann R. N-nitroso compounds in cigarette tobacco and their occurrence in mainstream tobacco smoke. *Carcinogenesis.*1991;12(2):257-61.
43. Nair J, Pakhale SS, Bhide SV. Carcinogenic tobacco-specific nitrosamines in Indian tobacco products. *Food Chem Toxicol.*1989;27(11):751-3.
44. Pakhale SS, Maru GB. Distribution of major and minor alkaloids in tobacco, mainstream and sidestream smoke of popular Indian smoking products. *Food Chem Toxicol.*1998;36(12):1131-8.
45. Stepanov I, Carmella SG, Hecht SS, Duca G. Analysis of tobacco-specific nitrosamines in Moldovan cigarette tobacco. *J Agric Food Chem.* 2002;50(10):2793-7.
46. Stanfill SB, Ashley DL. Solid phase microextraction of alkenylbenzenes and other flavor-related compounds from tobacco for analysis by selected ion monitoring gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.*1999;858(1):79-89.
47. World Health Organization. Tobacco: deadly in any form or disguise. Geneva: World

Health Organization; 2006.

48. GHO | World Health Statistics data visualizations dashboard | Tobacco smoking [Internet]. WHO. [citado 4 de abril de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.sdg.3-a-viz?lang=en>
49. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777-89.
50. Winn D, Lee Y-C, Hashibe M, Boffetta P. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Diseases.* 2015;21(6):685-93.
51. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(2):99-106.
52. Marron M, Boffetta P, Zhang Z-F, Zaridze D, Wünsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010;39(1):182-96.
53. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang Z-F, Winn D, Wei Q, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2009;170(8):937-47.
54. Gray N, Zaridze D, Robertson C, Krivosheeva L, Sigacheva N, Boyle P. Variation within global cigarette brands in tar, nicotine, and certain nitrosamines: analytic study. *Tob Control.* 2000;9(3):351.
55. Lee Y-CA, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang Z-F, Muscat J, et al... Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(8):1974-81.
56. Wyss AB, Hashibe M, Lee Y-CA, Chuang S-C, Muscat J, Chen C, et al. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol.* 2016;184(10):703-16.
57. Hatcher JL, Sterba KR, Tooze JA, Day TA, Carpenter MJ, Alberg AJ, et al. Tobacco use and surgical outcomes in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2016;38(5):700-6.
58. Marin VP, Pytynia KB, Langstein HN, Dahlstrom KR, Wei Q, Sturgis EM. Serum cotinine concentration and wound complications in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(2):451-7.
59. Alcohol [Internet]. [citado 4 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
60. Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer-a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol.* 2009;169(2):132-42.
61. Dal Maso L, Torelli N, Biancotto E, Di Maso M, Gini A, Franchin G, et al. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a

- re-analysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. *European Journal of Epidemiology*.2016;31(4):385-93.
62. Setphen K.C. Ng, Geoffrey C. Kabat, Erns L. Wynder. Oral Cavity Cancer in Non - Users of Tobacco. *J Natl Cancer Inst*.1993;85.
  63. Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2009;18(2):541-50.
  64. Reichart PA, Nguyen XH. Betel quid chewing, oral cancer and other oral mucosal diseases in Vietnam: a review. *J Oral Pathol Med*.2008;37(9):511-4.
  65. Lee C-H, Ko AM-S, Warnakulasuriya S, Yin B-L, Sunarjo, Zain RB, et al. Intercountry prevalences and practices of betel-quid use in south, southeast and eastern Asia regions and associated oral preneoplastic disorders: an international collaborative study by Asian betel-quid consortium of south and east Asia. *Int J Cancer*.2011;129(7):1741-51.
  66. Xie M, Gupta MK, Archibald SD, Stanley Jackson B, Young JEM, Zhang H. Marijuana and head and neck cancer: an epidemiological review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;47(1):73.
  67. Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz SM, et al. Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2014;23(1):160-71.
  68. Roby TJ, Hubbard G, Swan GE. Cytomorphologic features of sputum samples from marijuana smokers. *Diagn Cytopathol*. 1991;7(3):229-34.
  69. Sarafian TA, Magallanes JA, Shau H, Tashkin D, Roth MD. Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(6):1286-93.
  70. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst*.1998;90(16):1198-205.
  71. Victora CG, Muñoz N, Horta BL, Ramos EO. Patterns of maté drinking in a Brazilian city. *Cancer Res*.1990;50(22):7112-5.
  72. De Stefani E, Boffetta P, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Acosta G, et al. Dietary patterns and risk of cancers of the upper aerodigestive tract: a factor analysis in Uruguay. *Nutr Cancer*. 2013;65(3):384-9.
  73. Pintos J, Franco EL, Oliveira BV, Kowalski LP, Curado MP, Dewar R. Maté, coffee, and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in southern Brazil. *Epidemiology*.1994;5(6):583-90.
  74. Goldenberg D, Golz A, Joachims HZ. The beverage maté: a risk factor for cancer of the head and neck. *Head Neck*.2003;25(7):595-601.
  75. Oreggia F, De Stefani E, Correa P, Fierro L. Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. *Cancer*.1991;67(1):180-3.
  76. Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk

- factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer*.1989;43(6):992-1000.
77. Butler C, Lee Y-CA, Li S, Li Q, Chen C-J, Hsu W-L, et al. Diet and the risk of head-and-neck cancer among never-smokers and smokers in a Chinese population. *Cancer Epidemiol*. 2017;46:20-6.
  78. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, La Vecchia C. The role of foods and nutrients on oral and pharyngeal cancer risk. *Minerva Stomatol*.2009;58(1-2):25-34.
  79. Chuang S-C, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*.2012;23(1):69-88.
  80. Zheng W, Blot WJ, Shu XO, Diamond EL, Gao YT, Ji BT, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in Shanghai, with emphasis on diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.1992;1(6):441-8.
  81. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*.1998;77(5):705-9.
  82. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*.2013;35(5):747-55.
  83. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-301.
  84. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*.2008;100(4):261-9.
  85. LeConte BA, Szaniszló P, Fennwald SM, Lou DI, Qiu S, Chen N-W, et al. Differences in the viral genome between HPV-positive cervical and oropharyngeal cancer. *PLoS One [Internet]*.2018
  86. Ferris RL, Martinez I, Sirianni N, Wang J, López-Albaitero A, Gollin SM, et al. Human papillomavirus-16 associated squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a natural disease model provides insights into viral carcinogenesis. *Eur J Cancer*.2005;41(5):807-15.
  87. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*. 2011;333(6046):1157-60.
  88. Nguyen NP, Nguyen LM, Thomas S, Hong-Ly B, Chi A, Vos P, et al. Oral sex and oropharyngeal cancer. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2016
  89. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*.2008;100(6):407-20.
  90. Mehanna H, Franklin N, Compton N, Robinson M, Powell N, Biswas-Baldwin N, et al. Geographic variation in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Data from 4 multinational randomized trials. *Head Neck*.2016;38(Suppl 1):E1863-9.



91. Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res.*1996;56(11):2488-92.
92. Almangush A, Heikkinen I, Mäkitie AA, Coletta RD, Läärä E, Leivo I, et al. Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.*2017;117(6):856-66.
93. Thomas S, Brennan J, Martel G, Frazer I, Montesano R, Sidransky D, et al. Mutations in the conserved regions of p53 are infrequent in betel-associated oral cancers from Papua New Guinea. *Cancer Res.*1994;54(13):3588-93.
94. Pombo Castro M. MUTAC IÓN DEL GEN P IK3CA EN EL CARC INOMA EPIDERMÓIDE ORAL. [Santiago de Compostela]: Santiago de Compostela; 2017.
95. Trizna Z, Schantz SP. Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am.*1992;25(5):1089-103.
96. Foulkes WD, Brunet J-S, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: A case-control study. *International Journal of Cancer.* 1995;63(6):769-73.
97. Alicandri-Ciufelli M, Bonali M, Piccinini A, Marra L, Ghidini A, Cunsolo EM, et al. Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.*2013;270(10):2603-9.
98. Gaudet MM, Patel AV, Sun J, Hildebrand JS, McCullough ML, Chen AY, et al. Prospective studies of body mass index with head and neck cancer incidence and mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2012;21(3):497-503.
99. Arthur AE, Peterson KE, Rozek LS, Taylor JMG, Light E, Chepeha DB, et al... Pretreatment dietary patterns, weight status, and head and neck squamous cell carcinoma prognosis. *Am J Clin Nutr.*2013;97(2):360-8.
100. McRackan TR, Watkins JM, Herrin AE, Garrett-Mayer EM, Sharma AK, Day TA, et al. Effect of body mass index on chemoradiation outcomes in head and neck cancer. *Laryngoscope.*2008;118(7):1180-5.
101. Pai P-C, Chuang C-C, Tseng C-K, Tsang N-M, Chang K-P, Yen T-C, et al. Impact of pretreatment body mass index on patients with head-and-neck cancer treated with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2012;83(1):e93-100.
102. Arthur AE, Duffy SA, Sanchez GI, Gruber SB, Terrell JE, Hebert JR, et al. Higher micronutrient intake is associated with human papillomavirus-positive head and neck cancer: a case-only analysis. *Nutr Cancer.* 2011;63(5):734-42.
103. Iyengar NM, Kochhar A, Morris PG, Morris LG, Zhou XK, Ghossein RA, et al. Impact of obesity on the survival of patients with early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer.*2014;120(7):983-91.
104. Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians part 5: risk factors (other). *Dental Update.* 2015;42(8):766-78.
105. Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M, Asgharzadeh M, Aghazadeh M, Kafil HS. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomed Pharmacother.*2016;84:552-8.
106. Meurman JH. Oral microbiota and cancer. *Journal of Oral Microbiology.*

2010;2(1):5195.

107. Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA, Tezal M. Periodontal Disease, Atherosclerosis, Adverse Pregnancy Outcomes, and Head-and-Neck Cancer. *Advances in Dental Research*.2014;26(1):47-55.
108. Lax AJ, Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends in Microbiology*.2002;10(6):293-9.
109. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean StJ. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: A systematic review of the literature. Myers JN, editor. *Head & Neck*.2009;31(9):1228-39.
110. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. *Cancer*.1971;28(1):89-98.
111. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF, et al... Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet*.1985;1(8423):263-6.
112. Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr*.1995;126(1):1-10.
113. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):506-16.
114. Hadden JW. Immunodeficiency and cancer: prospects for correction. *Int Immunopharmacol*.2003;3(8):1061-71.
115. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(5):611-22.
116. Burnet M. Cancer—A Biological Approach. *Br Med J*.1957;1(5023):841-7.
117. Regezi, Sciubba, Jordan. *Oral Pathology. Clinical Pathologic Correlations*. St Louis, Missouri: Saunders; 2003.
118. Beachler DC, Abraham AG, Silverberg MJ, Jing Y, Fakhry C, Gill MJ, et al... Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral Oncol*.2014;50(12):1169-76.
119. Rabinovics N, Mizrachi A, Hadar T, Ad-El D, Feinmesser R, Guttman D, et al... Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck*.2014;36(2):181-6.
120. Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Métreau JM, Fagniez PL, et al... Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation*.1999;67(3):418-21.
121. Liu X, Gao X-L, Liang X-H, Tang Y-L. The etiologic spectrum of head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oncotarget*.2016;7(40):66226-38.
122. Santos-Silva AR, Carvalho Andrade MA, Jorge J, Almeida OP, Vargas PA, Lopes MA. Tongue squamous cell carcinoma in young nonsmoking and nondrinking patients: 3 clinical cases of orthodontic interest. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*.2014;145(1):103-7.
123. Newman AN, Rice DH, Ossoff RH, Sisson GA. Carcinoma of the tongue in persons

- younger than 30 years of age. *Arch Otolaryngol*.1983;109(5):302-4.
124. Moore C. Visceral squamous cancer in children. *Pediatrics*. abril de 1958;21(4):573-81.
  125. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):119-31.
  126. Tenkate TD. Occupational exposure to ultraviolet radiation: a health risk assessment. *Rev Environ Health*.1999;14(4):187-209.
  127. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*.2004;131(5):643-5.
  128. Mark RJ, Bailet JW, Poen J, Tran LM, Calcaterra TC, Abemayor E, et al... Postirradiation sarcoma of the head and neck. *Cancer*.1993;72(3):887-93.
  129. Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, et al... The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer*.2012;106(7):1262-7.
  130. Richards MA. The National Awareness and Early Diagnosis Initiative in England: assembling the evidence. *Br J Cancer*.2009;101(Suppl 2):S1-4.
  131. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer*.2009;101(Suppl 2):S5-8.
  132. Walter F, Webster A, Scott S, Emery J. The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis. *J Health Serv Res Policy*. 2012;17(2):110-8.
  133. ENCR | European Network of Cancer Registries [Internet]. [citado 16 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.encl.eu/>
  134. Coxon D, Campbell C, Walter FM, Scott SE, Neal RD, Vedsted P, et al... The Aarhus statement on cancer diagnostic research: turning recommendations into new survey instruments. *BMC Health Serv Res*.2018;18(1):677.
  135. Allgar VL, Neal RD. Delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the National Survey of NHS Patients: Cancer. *Br J Cancer*.2005;92(11):1959-70.
  136. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. *Eur J Cancer*.2013;49(9):2187-98.
  137. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet*.1999;353(9159):1119-26.
  138. Roncoroni L, Pietra N, Violi V, Sarli L, Choua O, Peracchia A. Delay in the diagnosis and outcome of colorectal cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*.1999;25(2):173-8.
  139. Arbmán G, Nilsson E, Störgren-Fordell V, Sjö Dahl R. A short diagnostic delay is more important for rectal cancer than for colonic cancer. *Eur J Surg*.1996;162(11):899-904.
  140. Kiran PR, Glass RE. Duration of symptoms and spread of colorectal cancer: a short history does not mean early disease. *Ann R Coll Surg Engl*.2002;84(6):381-5.



141. Kirwan JMJ, Tincello DG, Herod JJO, Frost O, Kingston RE. Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit. *BMJ*.2002;324(7330):148-51.
142. Lyratzopoulos G, Abel GA, McPhail S, Neal RD, Rubin GP. Measures of promptness of cancer diagnosis in primary care: secondary analysis of national audit data on patients with 18 common and rarer cancers. *Br J Cancer*.2013;108(3):686-90.
143. Goy J, Hall SF, Feldman-Stewart D, Groome PA. Diagnostic delay and disease stage in head and neck cancer: a systematic review. *Laryngoscope*.2009;119(5):889-98.
144. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al... Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*.2015;112 Suppl 1:S92-107.
145. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, et al... Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. *J Clin Oncol*.2016;34(2):169-78.
146. Tsai W-C, Kung P-T, Wang Y-H, Huang K-H, Liu S-A. Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175148.
147. Van Harten MC, de Ridder M, Hamming-Vrieze O, Smeele LE, Balm AJM, van den Brekel MWM. The association of treatment delay and prognosis in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients in a Dutch comprehensive cancer center. *Oral Oncol*. 2014;50(4):282-90.
148. Oral and Maxillofacial Pathology - 3rd Edition [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/oral-and-maxillofacial-pathology/neville/978-1-4160-3435-3>
149. Allon I, Allon DM, Gal G, Anavi Y, Chaushu G, Kaplan I. The Clinical Appearance of Oral Mucosal Malignancies: Reevaluation of Common Paradigms. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*.2013;116(6):e496.
150. Bittar RF, Ferraro HP, Ribas MH, Lehn CN. Predictive factors of occult neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*.2016;82(5):543-7.
151. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*.1990;66(1):109-13.
152. Irani S. Metastasis to the oral soft tissues: A review of 412 cases. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(5):393-401.
153. DiTroia JF. Nodal metastases and prognosis in carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am*.1972;5(2):333-42.
154. Nithya C, Pandey M, Naik B, Ahamed IM. Patterns of cervical metastasis from carcinoma of the oral tongue. *World J Surg Oncol*.2003;1:10.
155. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck*. 1995;17(6):463-72.
156. Pindborg J. J., Reichart P. A., Smith C. J., Van der Waal I. *Histological Classification of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa*. 2nd ed. Springer; 1997.

157. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.*2008;37(1):1-10.
158. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer.*1984;53(3):563-8.
159. Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res.* 1987;95(6):449-55.
160. Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*1986;61(4):373-81.
161. Liu W, Wang Y-F, Zhou H-W, Shi P, Zhou Z-T, Tang G-Y. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer.* 2010;10:685.
162. Brouns E, Baart J, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014;20(3):e19-24.
163. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*1978;46(4):518-39.
164. Hansen LS, Olson JA, Silverman S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(3):285-98.
165. Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med.*2007;36(5):255-61.
166. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.*2011;47(8):732-5.
167. Silverman S, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*1997;84(2):154-7.
168. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(10):575-80.
169. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol.* 2005;41(6):551-61.
170. Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, et al... The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012;48(10):969-76.
171. Liu W, Shi L-J, Wu L, Feng J-Q, Yang X, Li J, et al. Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e34773.
172. Samad A, Mohan N, Balaji RVS, Augustine D, Patil SG. Oral manifestations of plummer-vinson syndrome: a classic report with literature review. *J Int Oral Health.*

2015;7(3):68-71.

173. Cok S, Cok CC, Bascones-Martínez A. Malignización del liquen plano oral (LPO). *Avances en Odontoestomatología*.2015;31(5):323-9.
174. Gadbail AR, Chaudhary M, Gawande M, Hande A, Sarode S, Tekade SA, et al... Oral squamous cell carcinoma in the background of oral submucous fibrosis is a distinct clinicopathological entity with better prognosis. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(6):448-53.
175. Leño JC, Gueiros LA, Porter SR. Oral manifestations of syphilis. *Clinics* 2006;61(2):161-6.
176. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus - Bernatsky - 2005 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21029>
177. Sarode GS, Batra A, Sarode SC, Yerawadekar S, Patil S. Oral Cancer-related Inherited Cancer Syndromes: A Comprehensive Review. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(6):504-10.
178. Garcia JAM, Abeida meu. Estrategia para el diagnóstico de las masas cervicofaciales. *Metástasis de origen desconocido*. :19.
179. Richards D. Adjunctive tests cannot replace scalpel biopsy for oral cancer diagnosis. *Evid Based Dent*. 2015;16(2):46-7.
180. Congresos Rentabilidad de la punción-aspiración con aguja fina en el estudio de las adenopatías en el hospital universitario morales meseguer (murcia) | Revista Española de Cardiología [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/congresos/xxxiv-congreso-nacional-las-sociedad/8/sesion/varios-posters-/849/rentabilidad-de-la-puncin-aspiracin-con/8650/>
181. Shinohara S, Yamamoto E, Tanabe M, Maetani T, Kim T. Implantation metastasis of head and neck cancer after fine needle aspiration biopsy. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28(4):377-80.
182. De Vita, Hellman, Rosenberg's. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. USA: Williams and Wilkins; 2011.
183. Umeda M, Nishimatsu N, Teranobu O, Shimada K. Criteria for diagnosing lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the oral cavity: A study of the relationship between computed tomographic and histologic findings and outcome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.1998;56(5):585-93.
184. John M. Loré, Jr, Jesus E. Medina. Loré & Medina. *An atlas of head and necks surgery*. 4th ed. China: Elsevier Saunders; 2005.
185. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(2):289-303.
186. Oyen WJG, Marres H a. M, Kaanders JH a. M. Progress in nuclear medicine procedures in head and neck oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging*.2011;55(5):485-6.
187. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*.2007;85(1):156-70.

188. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol.*1999;17(1):41-5.
189. Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, et al... The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2005;63(4):991-9.
190. Cammaroto G, Quartuccio N, Sindoni A, Di Mauro F, Caobelli F, Young AIMN Working Group. The role of PET/CT in the management of patients affected by head and neck tumors: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*2016;273(8):1961-73.
191. De Ridder M, Klop M, Hamming-Vrieze O, de Boer J, Jasperse B, Smit L, et al... Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma in the era of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck.* 2017;39(7):1382-91.
192. Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D, Jacene H, Patel P, Koch W, et al... The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early-stage and advanced-stage primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*2006;132(1):12-6.
193. Allen-Auerbach M, Weber WA. Measuring response with FDG-PET: methodological aspects. *Oncologist.*2009;14(4):369-77.
194. Carlson ER, Schaefferkoetter J, Townsend D, McCoy JM, Campbell PD, Long M. The use of multiple time point dynamic positron emission tomography/computed tomography in patients with oral/head and neck cancer does not predictably identify metastatic cervical lymph nodes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(1):162-77.
195. Lee S-H, Huh S-H, Jin S-M, Rho Y-S, Yoon D-Y, Park C-H. Diagnostic value of only 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography-positive lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.*2012;147(4):692-8.
196. Daisne J-F, Duprez T, Weynand B, Lonnew M, Hamoir M, Reychler H, et al... Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology.* 2004;233(1):93-100.
197. Schober O. [PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: Significant diagnostic benefit in a prospective clinical trial]. *Strahlenther Onkol.*2012;188(7):637-8.
198. Fleming AJ, Smith SP, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, et al... Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope.*2007;117(7):1173-9.
199. Koshy M, Paulino AC, Howell R, Schuster D, Halkar R, Davis LW. F-18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. *Head Neck.* 2005;27(6):494-502.
200. Abramuk A, Appold S, Zöphel K, Baumann M, Abolmaali N. Modification of staging and treatment of head and neck cancer by FDG-PET/CT prior to radiotherapy.

Strahlenther Onkol.2013;189(3):197-201.

201. Wang K, Heron DE, Flickinger JC, Rwigema J-CM, Ferris RL, Kubicek GJ, et al... A retrospective, deformable registration analysis of the impact of PET-CT planning on patterns of failure in stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Head Neck Oncol.* abril de 2012;4:12.
202. Pentenero M, Navone R, Motta F, Marino R, Gassino L, Broccoletti R, et al... Clinical features of microinvasive stage I oral carcinoma. *Oral Dis.*2011;17(3):298-303.
203. International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, Yen T-C, Liao C-T, et al... Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(12):1138-48.
204. Cardesa Antonio, Slootweg J. Pieter. *Pathology of the Head and Neck.* Germany: Springer; 2006.
205. Kurita H, Nakanishi Y, Nishizawa R, Xiao T, Kamata T, Koike T, et al... Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.*2010;46(11):814-7.
206. Wong LS, McMahon J, Devine J, McLellan D, Thompson E, Farrow A, et al... Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2012;50(2):102-8.
207. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al... Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):167-78.
208. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, Takes RP, Silver CE, Westra WH, et al... Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck.* 2013;35(9):1362-70.
209. head-and-neck.pdf [Internet]. [citado 18 de abril de 2019]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
210. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg.*1990;160(4):410-4.
211. Bredell M, Rordorf T, Studer G. Treatment concepts of oral cancer. *SADJ.* 2012;67(10):574-6.
212. Chiosea SI. Intraoperative Margin Assessment in Early Oral Squamous Cell Carcinoma. *Surg Pathol Clin.*2017;10(1):1-14.
213. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(1):30-4.
214. Liao C-T, Chang JT-C, Wang H-M, Ng S-H, Hsueh C, Lee L-Y, et al... Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):915-22.



215. DiNardo LJ, Lin J, Karageorge LS, Powers CN. Accuracy, utility, and cost of frozen section margins in head and neck cancer surgery. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1773-6.
216. Boonstra H, Oosterhuis JW, Oosterhuis AM, Fleuren GJ. Cervical tissue shrinkage by formaldehyde fixation, paraffin wax embedding, section cutting and mounting. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1983;402(2):195-201.
217. Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, Robinson RA, Hoffman HT. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head Neck*. 1997;19(4):281-6.
218. Siu KF, Cheung HC, Wong J. Shrinkage of the esophagus after resection for carcinoma. *Ann Surg*. 1986;203(2):173-6.
219. El-Fol HA, Noman SA, Beheiri MG, Khalil AM, Kamel MM. Significance of post-resection tissue shrinkage on surgical margins of oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(4):475-82.
220. Umstattd LA, Mills JC, Critchlow WA, Renner GJ, Zitsch RP. Shrinkage in oral squamous cell carcinoma: An analysis of tumor and margin measurements in vivo, post-resection, and post-formalin fixation. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(6):660-2.
221. Cheng A, Cox D, Schmidt BL. Oral squamous cell carcinoma margin discrepancy after resection and pathologic processing. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(3):523-9.
222. Harrison Louis B., Sessions Roy B., Kies Merrill S. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2009.
223. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al... Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.
224. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al... Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
225. Brandwein-Gensler M, Smith RV, Wang B, Penner C, Theilken A, Broughel D, et al... Validation of the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(5):676-88.
226. Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, et al... Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013;7(3):211-23.
227. Fig. 1 Worst pattern of invasion (WPOI) in early-stage oral tongue... [Internet]. ResearchGate. [citado 22 de julio de 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Worst-pattern-of-invasion-WPOI-in-early-stage-oral-tongue-cancer-hematoxylin-and-eosin\\_fig1\\_274395187](https://www.researchgate.net/figure/Worst-pattern-of-invasion-WPOI-in-early-stage-oral-tongue-cancer-hematoxylin-and-eosin_fig1_274395187)
228. Raza Pasha, Justin S. Golub. *Otolaryngology. Head and Neck Surgery. Clinical Reference Guide*. Plural Publishing; 2001.
229. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al... American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *American Journal of Clinical Pathology*.

2012;137(4):516-42.

230. Kruse-Lösler B, Langer E, Reich A, Joos U, Kleinheinz J. Score system for elective tracheotomy in major head and neck tumour surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(5):654-9.
231. Cameron M, Corner A, Diba A, Hankins M. Development of a tracheostomy scoring system to guide airway management after major head and neck surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*.2009;38(8):846-9.
232. Gupta K, Mandlik D, Patel D, Patel P, Shah B, Vijay DG, et al... Clinical assessment scoring system for tracheostomy (CASST) criterion: Objective criteria to predict pre-operatively the need for a tracheostomy in head and neck malignancies. *J Craniomaxillofac Surg*.2016;44(9):1310-3.
233. Swift AC. Principles and Practice of Head and Neck Oncology. *J R Soc Med*. 2003;96(11):566-7.
234. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer [Internet]. [citado 8 de mayo de 2019]. Disponible en: /CD002026/ENT\_hyperfractionated-or-accelerated-radiotherapy-for-head-and-neck-cancer
235. Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KSC. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck*.2007;29(4):387-400.
236. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al... Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):127-36.
237. Kam MKM, Leung S-F, Zee B, Chau RMC, Suen JJS, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol*.2007;25(31):4873-9.
238. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al.Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol*.2012;104(3):343-8.
239. Mageras GS, Mechalakos J. Planning in the IGRT context: closing the loop. *Semin Radiat Oncol*.2007;17(4):268-77.
240. Piermattei A, Cilla S, D'Onofrio G, Grimaldi L, Digesù C, Macchia G, et al. Large discrepancies between planned and actually delivered dose in IMRT of head and neck cancer. A case report. *Tumori*. 2007;93(3):319-22.
241. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weinberg V, Xia P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):355-62.
242. Vásquez Osorio EM, Hoogeman MS, Al-Mamgani A, Teguh DN, Levendag PC, Heijmen BJM. Local anatomic changes in parotid and submandibular glands during radiotherapy for oropharynx cancer and correlation with dose, studied in detail with nonrigid registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2008;70(3):875-82.
243. Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, Rwigema J-CM, Kalash R, Wegner RE, et al...



- Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously irradiated head and neck cancers: implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck*.2014;36(9):1349-55.
244. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D, et al... A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2018;100(3):595-605.
  245. Laskar SG, Agarwal JP, Srinivas C, Dinshaw KA. Radiotherapeutic management of locally advanced head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*.2006;6(3):405-17.
  246. Ravasz LA, Hordijk GJ, Slootweg PJ, Smit F, Tweel IV. Uni- and multivariate analysis of eight indications for post-operative radiotherapy and their significance for local-regional cure in advanced head and neck cancer. *J Laryngol Otol*.1993;107(5):437-40.
  247. Mut A, Guinot JL, Arribas L, Díez-Presa L, Tortajada MI, Santos MÁ, et al... High dose rate brachytherapy in early stage squamous-cell carcinoma of the lip. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016;67(5):282-7.
  248. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol*.1991;14(1):5-8.
  249. Mazeron JJ, Belkacemi Y, Simon JM, Le Péchoux C, Martin M, Haddad E, et al... [Place of iridium 192 implantation in irradiation of T1-T2 squamous cell carcinoma of the velopharyngeal arch]. *Bull Cancer Radiother*. 1996;83(1):47-53.
  250. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B, American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(5):1190-8.
  251. Rooney M, Kish J, Jacobs J, Kinzie J, Weaver A, Crissman J, et al... Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer*.1985;55(5):1123-8.
  252. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al... Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*.2005;23(34):8636-45.
  253. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al... Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*.2011;12(2):153-9.
  254. Pignon J-P, le Maître A, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2 Suppl):S112-114.
  255. Furness S, Glenny A-M, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, et al... Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2011 [citado 8 de mayo de 2019];(4).
  257. INHANCE Consortium [Internet]. [citado 18 de mayo de 2019]. Disponible en:

<https://www.inhance.utah.edu/updates.php>

258. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist*. 2010;15(9):994-1001.
259. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*.2015;51(15):2130-43.
260. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, Winn RJ, Benner SE, Lippman SM, et al... The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(8):823-9.
261. Warren GW, Cartmell KB, Garrett-Mayer E, Salloum RG, Cummings KM. Attributable Failure of First-line Cancer Treatment and Incremental Costs Associated With Smoking by Patients With Cancer. *JAMA Netw Open*.2019;2(4):e191703.
262. Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Pawlita M, Turek LP. Complex etiology underlies risk and survival in head and neck cancer human papillomavirus, tobacco, and alcohol: a case for multifactor disease. *J Oncol*. 2012;2012:571862.
263. López RVM, Zago MA, Eluf-Neto J, Curado MP, Daudt AW, da Silva-Junior WA, et al... Education, tobacco smoking, alcohol consumption, and IL-2 and IL-6 gene polymorphisms in the survival of head and neck cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(10):1006-12.
264. Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, Wünsch-Filho V, de Carvalho M, Lopez R, et al... Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2843-51.
265. Duffy SA, Ronis DL, McLean S, Fowler KE, Gruber SB, Wolf GT, et al... Pretreatment health behaviors predict survival among patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*.2009;27(12):1969-75.
266. Kawakita D, Hosono S, Ito H, Oze I, Watanabe M, Hanai N, et al... Impact of smoking status on clinical outcome in oral cavity cancer patients. *Oral Oncol*.2012;48(2):186-91.
267. Sharp L, McDevitt J, Carsin A-E, Brown C, Comber H. Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2579-90.
268. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, et al... Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*.2012;30(17):2102-11.
269. Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, Pastorino R, Arzani D, Bosetti C, et al... Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol*.2015;39(3):367-74.
270. Ling W, Mijiti A, Moming A. Survival pattern and prognostic factors of patients with squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective analysis of 210 cases. *J Oral Maxillofac Surg*.2013;71(4):775-85.

271. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*.1986;96(10):1145-8.
272. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004;97(4):423-31.
273. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer*.1989;64(6):1195-202.
274. Jardim JF, Francisco ALN, Gondak R, Damascena A, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*.2015;44(1):23-8.
275. Adel M, Kao H-K, Hsu C-L, Huang J-J, Lee L-Y, Huang Y, et al... Evaluation of Lymphatic and Vascular Invasion in Relation to Clinicopathological Factors and Treatment Outcome in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1510.
276. Close LG, Brown PM, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115(11):1304-9.
277. Jones HB, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, et al... The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol*. 2009;45(1):10-5.
278. Chen T-C, Wang C-P, Ko J-Y, Yang T-L, Hsu C-W, Yeh K-A, et al... The impact of perineural invasion and/or lymphovascular invasion on the survival of early-stage oral squamous cell carcinoma patients. *Ann Surg Oncol*.2013;20(7):2388-95.
279. Arthur K, Farr HW. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. *Am J Surg*.1972;124(4):489-92.
280. Shear M, Hawkins DM, Farr HW. The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer*.1976;37(4):1901-7.
281. Langdon JD, Harvey PW, Rapidis AD, Patel MF, Johnson NW, Hopps R. Oral cancer: the behaviour and response to treatment of 194 cases. *J Maxillofac Surg*. 1977;5(4):221-37.
282. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, et al... Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck*.2002;24(6):513-20.
283. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al... Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol*. 2003;39(4):386-90.
284. Álvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, Fernández Espina H, Alonso Guervós M, Suárez Nieto C, et al... Recidivas en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*.2007;58(4):156-63.
285. Azuero JCP, Cíodaro AR, Paz RGU. Recurrencia del carcinoma escamocelular de cavidad oral en pacientes del Centro Javeriano de Oncología, Bogotá Colombia, en el

- periodo 2000-2012 / Oral Squamous Cell Carcinoma Recurrence in Patients from the Centro Javeriano de Oncología, Bogota Colombia. 2014;33(71):208-15.
286. Álvarez M. E, Barbosa C. M, Gaviria N. ÁM. Comportamiento clínico-epidemiológico del carcinoma escamocelular bucal de pacientes tratados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), Rev Fac Odontol Univ Antioq. 2005;16(1/2):26-32.
  287. Smee RI, Broadley K, Bridger GP, Williams J. Floor of mouth carcinoma: surgery still the dominant mode of treatment. J Med Imaging Radiat Oncol.2012;56(3):338-46.
  288. Leeman JE, Li J-G, Pei X, Venigalla P, Zumsteg ZS, Katsoulakis E, et al... Patterns of Treatment Failure and Postrecurrence Outcomes Among Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Chemoradiotherapy Using Modern Radiation Techniques. JAMA Oncol.2017;3(11):1487-94.
  289. González-García R, Naval-Gías L, Román-Romero L, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. Head Neck.2009;31(9):1168-80.
  290. Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Alexander Mosse C, Morcos M, Hopper C. Photodynamic therapy outcome for T1/T2 N0 oral squamous cell carcinoma. Lasers Surg Med. 2011;43(6):463-9.
  291. Son H-J, Roh J-L, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, Kim SY. Nodal factors predictive of recurrence and survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. Clin Otolaryngol. 2018;43(2):470-6.
  292. Noble AR, Greskovich JF, Han J, Reddy CA, Nwizu TI, Khan MF, et al... Risk Factors Associated with Disease Recurrence in Patients with Stage III/IV Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy. Anticancer Res. 2016;36(2):785-92.
  293. Lanzer M, Gander T, Kruse A, Luebbers H-T, Reinisch S. Influence of histopathologic factors on pattern of metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope.2014;124(5):E160-166.
  294. Amsterdam JT, Strawitz JG. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. J Surg Oncol.1982;19(2):65-8.
  295. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. Head Neck.1994;16(2):107-11.
  296. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(29):3235-42.
  297. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al... Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007;356(19):1944-56.
  298. Mishra A, Verma V. Oral Sex and HPV: Population Based Indications. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.2015;67(Suppl 1):1-7.
  299. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in



- squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*.2009;27(12):1992-8.
300. Hammond D. Smoking behaviour among young adults: beyond youth prevention. *Tobacco Control*.2005;14(3):181-5.
  301. Trends across 25 countries | [www.espad.org](http://www.espad.org) [Internet]. [citado 21 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.espad.org/report/trends-1995-2015/trends-across-25-countries>
  302. Wechsler H, Nelson TF. Binge drinking and the American college students: What's five drinks? *Psychology of Addictive Behaviors*. 2001;15(4):287-91.
  303. Jernigan DH. Global Status Report: Alcohol and Young People. :57.
  304. Lingen M, Sturgis E, Kies M. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers: clinical and biologic characteristics and implications for management. *Current Opinion in Oncology*.2001;13(3):176-82.
  305. Sturgis E, Wei Q. Genetic susceptibility–molecular epidemiology of head and neck cancer. *Current Opinion in Oncology*.2002;14(3):310-7.
  306. Toner M, O'Regan EM. Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 2. *Head Neck Pathol*.2009;3(3):249-51.
  307. Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope*. 1999;109(10):1544-51.
  308. Seoane J, Takkouche B, Varela-Centelles P, Tomás I, Seoane-Romero JM. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: a systematic review with meta-analysis. *Clin Otolaryngol*.2012;37(2):99-106.
  309. Gómez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci*.2009;117(5):541-6.
  310. Seoane J, Otero-Rico A, López-Cedrún JL, Varela-Centelles P. Shorter specialist time intervals are associated with advanced stage on symptomatic oral cancer. *Oral Dis*.2018;24(1-2):112-4.
  311. van Harten MC, Hoebbers FJP, Kross KW, van Werkhoven ED, van den Brekel MWM, van Dijk BAC. Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Netherlands and their relation to survival. *Oral Oncol*.2015;51(3):272-8.
  312. Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol*.2001;37(1):94-8.
  313. Brouha XDR, Tromp DM, Hordijk G-J, Winnubst JAM, de Leeuw JRJ. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck*. 2005;27(11):939-45.
  314. Caudell JJ, Locher JL, Bonner JA. Diagnosis-to-treatment interval and control of locoregionally advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(3):282-5.
  315. McGurk M, Chan C, Jones J, O'regan E, Sherriff M. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*.2005;43(4):281-4.
  316. Pitchers M, Martin C. Delay in referral of oropharyngeal squamous cell carcinoma to

- secondary care correlates with a more advanced stage at presentation, and is associated with poorer survival. *Br J Cancer*.2006;94(7):955-8.
317. Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M. The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*.2005;41(4):396-403.
  318. Teppo H, Alho O-P. Relative importance of diagnostic delays in different head and neck cancers. *Clin Otolaryngol*.2008;33(4):325-30.
  319. Tromp DM, Brouha XDR, Hordijk G-J, Winnubst JAM, de Leeuw RJ. Patient and tumour factors associated with advanced carcinomas of the head and neck. *Oral Oncol*. 2005;41(3):313-9.
  320. Vernham GA, Crowther JA. Head and neck carcinoma--stage at presentation. *Clin Otolaryngol Allied Sci*.1994;19(2):120-4.
  321. Wildt J, Bundgaard T, Bentzen SM. Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*.1995;20(1):21-5.
  322. Grønhøj C, Jensen D, Dehlendorff C, Nørregaard C, Andersen E, Specht L, et al... Impact of Time to Treatment Initiation in Patients with Human Papillomavirus-positive and -negative Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(6):375-81.
  323. Polesel J, Furlan C, Birri S, Giacomarra V, Vaccher E, Grando G, et al... The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy. *Oral Oncol*. 2017;67:175-82.
  324. Fujiwara RJT, Judson BL, Yarbrough WG, Husain Z, Mehra S. Treatment delays in oral cavity squamous cell carcinoma and association with survival. *Head Neck*. 2017;39(4):639-46.
  325. Gao W, Guo C-B. Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*.2009;67(5):1015-20.
  326. Anderson CR, Sisson K, Moncrieff M. A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*.2015;51(5):464-9.
  327. Braakhuis BJM, Bloemena E, Leemans CR, Brakenhoff RH. Molecular analysis of surgical margins in head and neck cancer: more than a marginal issue. *Oral Oncol*.2010;46(7):485-91.
  328. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25(1):17-21.
  329. Dixit S, Vyas RK, Toparani RB, Baboo HA, Patel DD. Surgery versus surgery and postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: a comparative study. *Ann Surg Oncol*.1998;5(6):502-10.
  330. Weijers M, Snow GB, Bezemer DP, van der Wal JE, van der Waal I. The status of the deep surgical margins in tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma and risk of local recurrence; an analysis of 68 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*.2004;33(2):146-9.
  331. Liao C-T, Huang S-F, Chen I-H, Chang JT-C, Wang H-M, Ng S-H, et al... When does skin excision allow the achievement of an adequate local control rate in patients with



- squamous cell carcinoma involving the buccal mucosa? *Ann Surg Oncol*.2008;15(8):2187-94.
332. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GKB. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(5):625-9.
  333. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck*.2005;27(11):952-8.
  334. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong J, Spiro RH, Shah JP, et al... Postoperative radiotherapy for oral cavity cancers: impact of anatomic subsite on treatment outcome. *Head Neck*.1990;12(6):470-5.
  335. McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I, Hamill R, McNeil E, Hammersley N, et al... Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*.2003;41(4):224-31.
  336. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, van Es RJJ, Koole R. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol*.2002;38(5):500-3.
  337. Patel RS, Goldstein DP, Guillemaud J, Bruch GA, Brown D, Gilbert RW, et al... Impact of positive frozen section microscopic tumor cut-through revised to negative on oral carcinoma control and survival rates. *Head & Neck*. 2010;32(11):1444-51.
  338. Chang AMV, Kim SW, Duvvuri U, Johnson JT, Myers EN, Ferris RL, et al... Early squamous cell carcinoma of the oral tongue: Comparing margins obtained from the glossectomy specimen to margins from the tumor bed. *Oral Oncology*. 2013;49(11):1077-82.
  339. Simple M, Suresh A, Das D, Kuriakose MA. Cancer stem cells and field cancerization of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*.2015;51(7):643-51.
  340. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, Kummer JA, Snel MH, Snijders PJ, et al... Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res*.2001;7(6):1523-32.
  341. Schaaij-Visser TBM, Graveland AP, Gauci S, Braakhuis BJM, Buijze M, Heck AJR, et al... Differential Proteomics Identifies Protein Biomarkers That Predict Local Relapse of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2009;15(24):7666-75.
  342. Kovács AF. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*.2004;33(5):447-53.
  343. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*.1986;152(4):354-60.
  344. Kwok P, Gleich O, Hübner G, Strutz J. Prognostic importance of “clear versus revised margins” in oral and pharyngeal cancer. *Head & Neck*. 2010;32(11):1479-84.
  345. Jäckel MC, Ambrosch P, Martin A, Steiner W. Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope*.2007;117(2):350-6.

346. Guillemaud JP, Patel RS, Goldstein DP, Higgins KM, Enepekides DJ. Prognostic impact of intraoperative microscopic cut-through on frozen section in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.*2010;39(4):370-7.
347. Yahalom R, Dobriyan A, Vered M, Talmi YP, Teicher S, Bedrin L. A prospective study of surgical margin status in oral squamous cell carcinoma: a preliminary report. *J Surg Oncol.* 2008;98(8):572-8.
348. Amit M, Na'ara S, Leider-Trejo L, Akrish S, Cohen JT, Billan S, et al... Improving the rate of negative margins after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: A prospective randomized controlled study. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1803-1809.
349. Maxwell JH, Thompson LDR, Brandwein-Gensler MS, Weiss BG, Canis M, Purgina B, et al... Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(12):1104-10.
350. Varvares MA, Poti S, Kenyon B, Christopher K, Walker RJ. Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections. *The Laryngoscope.* 2015;125(10):2298-307.
351. Ma G-W, Rong T-H, Long H, Fu J-H, Lin P, Huang Z-F, et al... [Shrinkage of resected specimens of esophageal carcinoma]. *Ai Zheng.*2004;23(2):193-5.
352. Chen C-H, Hsu M-Y, Jiang R-S, Wu S-H, Chen F-J, Liu S-A. Shrinkage of head and neck cancer specimens after formalin fixation. *J Chin Med Assoc.*2012;75(3):109-13.
353. Pangare TB, Waknis PP, Bawane SS, Patil MN, Wadhera S, Patowary PB. Effect of Formalin Fixation on Surgical Margins in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.*2017;75(6):1293-8.
354. Egemen O, Bingöl D, Orman Ç, Sayilgan AT, Özkaya Ö, Akan M. Quantification of the surgical margin shrinkage in lip cancer: determining the relation between the surgical and histopathologic margins. *J Craniofac Surg.*2014;25(6):2152-5.
355. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *J Surg Oncol.*2005;91(2):131-3.

## **9. ANEXOS**





## 9 ANEXOS

## 9.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO



SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE | Xerencia Xestión Integrada  
A Coruña

BIOBANCO A CORUÑA

**DOCUMENTO DE INFORMACIÓN  
PARTICIPANTE EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

**FINALIDAD DE LA PARTICIPACIÓN.-**

Le proponemos colaborar con el Biobanco A Coruña autorizándonos a depositar en el mismo el material biológico sobrante de las pruebas que, en el curso de su atención médica, se le han realizado o se le van a realizar, con el fin de que puedan ser utilizadas en investigación biomédica.

Toda la información que le facilitamos en este documento y la actividad del Biobanco están reguladas por la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD)*, la *Ley 14/2007, de 3 de Julio de Investigación Biomédica (LIBM)*, el *Real Decreto 1716/2011, de 11 de noviembre que regula los Biobancos* y cualquier otra norma vigente aplicable a la investigación biomédica.

**Su participación es totalmente voluntaria.** Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos. **Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su atención sanitaria presente o futura.**

Toda investigación biomédica requiere recoger datos y muestras biológicas de personas afectadas por la patología a estudiar y de personas no afectadas por dicha enfermedad, para analizarlas y obtener conclusiones para conocer mejor y avanzar en el diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades que se van a investigar.

Las muestras obtenidas para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez empleadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

Los Biobancos son bancos de almacenamiento de muestras de origen humano para su utilización en investigaciones nacionales o internacionales dentro del campo de la biomedicina. Su funcionamiento se centra en gestionar, bajo criterios de seguridad, calidad y eficiencia; la recepción, procesamiento, almacenamiento y posterior cesión de muestras a los investigadores solicitantes, para que utilicen las mismas en sus proyectos de investigación; siempre y cuando, éstos cumplan todos los requisitos éticos y legales exigibles para este tipo de prácticas.

**MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA. POSIBLES INCONVENIENTES.-**

**MUESTRAS BIOLÓGICAS** (Sangre, Líquidos Biológicos, Tejidos) que se le han obtenido durante su atención sanitaria en este centro hospitalario y que ya no es necesario utilizar para la finalidad por la que se obtuvieron.

El Biobanco guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, bajo la responsabilidad de la Dirección del Biobanco A Coruña.

**Es muy importante subrayar que, para la obtención de dicha muestra, no se le someterá a ninguna prueba ni riesgo adicional a los que deriven de su adecuada atención médica.**

**La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles.**

**INFORMACIÓN CLÍNICA** que, junto con los resultados de los estudios realizados en las muestras, nos permita extraer conclusiones útiles para el manejo de las enfermedades. Para el buen desarrollo de los estudios de investigación, es necesario obtener datos clínicos relativos al donante de las muestras, por lo que necesitaremos acceder a su historia clínica para recabar la información que será conservada junto a la muestra. *(Más información en el apartado de Confidencialidad.)*

En caso de ser necesaria alguna información o muestra adicional, y siempre que usted nos lo autorice en la hoja de consentimiento, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.

**CARÁCTER ALTRUISTA DE LA DONACIÓN.-**

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. Usted renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios económicos que puedan derivarse de las investigaciones que se realicen con la muestra que cede al Biobanco.



Tampoco obtendrá ningún otro beneficio directo para su salud como resultado de su donación. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

La titularidad de los resultados de la investigación corresponderá al investigador y a la Institución donde se realice la investigación. Las muestras podrán ser cedidas a grupos de investigación bajo acuerdos de colaboración y siempre para investigación biomédica supervisada por Comités Científicos y de Ética acreditados.

**CONFIDENCIALIDAD.-**

Toda la información referida a usted será considerada confidencial y tratada en base a las indicaciones establecidas en la normativa indicada al inicio de este documento. Tal información sólo estará disponible para el personal autorizado, el cual tiene el **deber legal de guardar secreto**. Sus muestras y sus datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del fichero de datos del Biobanco.

**Para garantizar la confidencialidad de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada, desde su entrada en el Biobanco, con un código.** Sólo este código, y nunca su identidad, aparecerá en el material con el que se trabaje. La relación entre su código y su identidad quedará custodiada por el personal autorizado, en una base de datos que cumple todos los requisitos legales exigidos. De esta manera podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de sus muestras, permanezca confidencial pero pueda ser asociada a sus datos, por si fuera información de interés clínico.

La cesión a los investigadores, comunitarios (países miembros de la Unión Europea) o extracomunitarios (no miembros), de las muestras y los datos asociados a las mismas, se efectuará de un modo no identificable, es decir, sólo se cederá la muestra asociada a datos genéricos y codificados, que evitarán que el investigador receptor de la muestra pueda conocer su identidad. A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

Todo proyecto en el que se usen muestras del Biobanco deberá estar previamente autorizado por el Comité de Ética competente; y las cesiones de muestras por el Biobanco deberán estar evaluadas favorablemente por el Comité de Ética y el Comité Científico del Biobanco.

Por otro lado, es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como los obtenidos de la totalidad de las muestras, no los resultados individuales. Si este fuera el caso, su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación.

Con su aceptación a participar con este Biobanco, usted accede a que esta información pueda ser transferida en las mencionadas condiciones. Usted puede no autorizar a realizar las cesiones aquí indicadas, indicando su decisión en el apartado correspondiente de la hoja del consentimiento informado.

Puede ejercitar los **DERECHOS ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y/O OPOSICIÓN (DERECHOS ARCO)** que le reconoce la normativa española, dirigiendo su solicitud por escrito junto a una copia de su DNI (con el fin de garantizar que el ejercicio de estos derechos es realizado por la/as persona/as autorizada/as para ello) a:

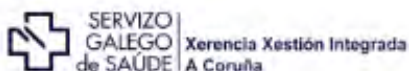
- **ENTREGA EN PERSONA**, en el Biobanco A Coruña, Xerencia Xestión Integrada A Coruña, a la atención de la Dirección Científica del Biobanco.
- **CORREO POSTAL**: Dirección Científica Biobanco. Biobanco A Coruña. Planta Sótano. Hospital "Teresa Herrera" Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Xerencia Xestión Integrada A Coruña. As Xubias 84. C.P. 15006. A Coruña.
- **FAX**: 981 17 64 41      **CORREO ELECTRÓNICO**: [BioBanco.CHUAC@sergas.es](mailto:BioBanco.CHUAC@sergas.es)

Usted puede contactar con los responsables del Biobanco, si le surge cualquier duda sobre su participación con el Biobanco, en el **Teléfono: 981 17 64 37**. En todo momento se pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

Si usted decide **REVOCAR SU CONSENTIMIENTO**, deberá hacernos llegar, de cualquiera de las maneras descritas anteriormente, al Biobanco A Coruña, a la atención de la Dirección Científica del Biobanco, la hoja de revocación totalmente cubierta y firmada, que aparece al final de este documento.

Usted debe saber que la revocación tendrá efectos a partir del momento en que se formalice y no afectará a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo hasta ese momento.





## BIOBANCO A CORUÑA

### RESTRICCIONES DE USO DE LA MUESTRA.-

Usted puede indicarnos si quiere establecer algún tipo de restricción sobre sus muestras y datos, en relación a su posible uso en determinados proyectos de investigación o en cuanto a determinadas cesiones. Para ello dispone de un apartado específico en la hoja de firma del consentimiento informado.

### INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.-

La evaluación de los resultados se hará sólo por grupos (por ejemplo, hombres / mujeres, grupos de edad, diagnósticos, etc.) y no de forma individual. Debe comprender que los resultados de valor que se pudieran obtener provendrían del estudio de múltiples muestras, y en ningún caso de la suya exclusivamente.

El Biobanco tendrá a disposición de los participantes la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras y datos.

En determinadas circunstancias el Comité de Ética competente podrá decidir si es necesario contactar con el participante para facilitarle información de manera individualizada.

Las diferentes investigaciones en las que sean utilizadas sus muestras y datos pueden requerir la realización de análisis genéticos en las muestras biológicas, obteniéndose información que puede ser relevante para su salud o la de su familia. Las implicaciones médicas de los resultados de las distintas pruebas, si es que los hay, sólo serán conocidas cuando se haya completado la investigación.

**Usted debe saber que tiene derecho a conocer, o no, la información obtenida con el análisis de sus muestras.**

**En el caso de que usted decida no ser informado, la ley establece que cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir entre la conveniencia o no de informar a los afectados o a sus representantes legales.**

### CIERRE DEL BIOBANCO.-

De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en la página web del Biobanco y/o Centro Hospitalario [www.hospitalcoruna.es](http://www.hospitalcoruna.es), [http://www.inibic.es/inv\\_apoyo\\_biobanco.html](http://www.inibic.es/inv_apoyo_biobanco.html) y en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), con página web [www.isciii.es](http://www.isciii.es), con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.

Muchas gracias por su colaboración.  
Biobanco A Coruña



**BIOBANCO A CORUÑA**

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE MAYOR DE EDAD

Nombre y apellidos del participante:.....  
(Espacio para colocar la etiqueta con los datos del donante muestra)

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con el Biobanco A Coruña en los términos indicados en el documento informativo que se le entrega junto con este consentimiento, por favor, lea y firme a continuación esta hoja.

Si no está de acuerdo con alguno de los apartados nos lo puede indicar marcando la casilla NO correspondiente.

Si firma esta hoja sin marcar ningún NO, entenderemos que acepta todo lo aquí indicado.

Presto libremente mi conformidad para participar con el Biobanco A Coruña, en la creación de una colección de muestras para su uso en investigación biomédica.

Autorizo a que obtengan las muestras antes indicadas en la Hoja de Información que me han facilitado: NO

Autorizo a que consulten y obtengan información de mis datos clínicos: NO

Acepto que contacten conmigo cuando sea necesario: NO

Quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud: NO

Teléfono / E-mail de contacto: .....

CESIONES: Autorizo a que mis muestras y datos sean cedidas, en las condiciones indicadas, para la realización de proyectos de investigación: COMUNITARIAS NO EXTRACOMUNITARIAS NO

RESTRICCIONES DE USO: No autorizo a utilizar mis muestras en investigaciones que .....

Firma del participante  
Identidad del participante: .....

Firma del responsable que obtiene la muestra  
Identidad del responsable: .....

### Firma del testigo

Da fe del consentimiento verbal del participante, el cual lo autoriza a firmar en su nombre

Identidad del testigo: ..... DNI: .....

Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda leer y/o escribir y delegue la firma en el testigo.

### Firma del representante legal

Identidad representante legal: ..... DNI: .....

Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.

En ..... a ..... de ..... de .....

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina.

Versión Enero 2014

Modelo Consentimiento Biobancos Servicio Galego de Saúde (SERGAS)

Página 4 de 5



SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE | Xerencia Xestión Integrada  
A Coruña

## BIOBANCO A CORUÑA

### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña: ..... con DNI .....

Revoco / anulo el consentimiento prestado en fecha: .....

Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al Biobanco A Coruña, de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, que doy con esta fecha por finalizada.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En ..... a ..... de ..... de 20.....

Yo, D./Dña: ..... con DNI .....

Como representante legal de D./Dña: ..... con DNI .....

Revoco / anulo el consentimiento prestado en fecha: .....

Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al Biobanco A Coruña, de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, que doy con esta fecha por finalizada.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En ..... a ..... de ..... de 20.....



## 9.2 HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE | Xerencia Xestión Integrada  
A Coruña

BIOBANCO A CORUÑA

### INFORMACIÓN MÍNIMA PARA PROPORCIONAR INICIALMENTE PARTICIPANTE EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

- Le proponemos participar con el Biobanco de este centro, un banco en el que se almacenan muestras humanas (sangre, tejidos, etc.) junto con datos clínicos, para su utilización posterior en proyectos de investigación sobre enfermedades, y avanzar en el conocimiento de la medicina.
- Su participación es totalmente voluntaria, y si no quiere participar no sucederá nada, y su atención sanitaria seguirá siendo la misma.
- Lo que le solicitamos no implica ningún riesgo para su salud, sólo tiene que autorizarnos a utilizar en investigación las muestras sobrantes de pruebas, análisis u operaciones quirúrgicas y la información relacionada con su enfermedad.
- En este Biobanco siempre trabajamos con códigos para garantizar la confidencialidad de su identidad. En todo momento cumpliremos la normativa española de protección de datos y actuaremos respetando la confidencialidad de la información referente a usted.  
En la hoja de información que le facilitamos le explicamos con más detenimiento todo lo referente a la confidencialidad y la protección de datos.
- Si decide colaborar con nosotros necesitamos que nos firme la hoja de consentimiento que le entregamos junto con la hoja de información en la que le detallamos en qué consiste su participación. Ahí puede leer con más tranquilidad en qué vamos a utilizar sus muestras y datos, dónde y cómo van a estar guardados, dónde vamos a trabajar con ellos, a dónde se puede dirigir para obtener más información,...
- Si quiere establecer alguna restricción o limitación en el uso de sus muestras y datos puede hacérselo saber en la hoja de firma del consentimiento.
- Si después de leer toda esa información con tranquilidad usted se lo piensa mejor y decide que no quiere participar, ahí le indicamos cómo tiene que hacer para comunicarnos que ha decidido no participar con nosotros.

Le agradecemos de antemano su atención y su colaboración.

### 9.3 PERMISO PARA PUBLICACIÓN DE LAS IMÁGENES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LAS SALUD

#### International Agency for Research on Cancer



World Health  
Organization

150 cours Albert Thomas  
69372 Lyon cedex 08, France

IARC Communications Group

Tel.: +33 4 72 73 84 78

Fax: +33 4 72 73 83 11

E-mail: [com@iarc.fr](mailto:com@iarc.fr)

<http://www.iarc.fr>

Ref.: CN/75/

Ms Alicia González Mourelle

As Xubias SN,

Hospital Teresa Herrera

A Coruña. ZC 15006

Quinta planta, secretaria de Cirugía Oral y

Maxilofacial

Spain

30 April 2019

[campodafonte@hotmail.com](mailto:campodafonte@hotmail.com)

Dear Ms González Mourelle,

Following your request, I have the pleasure of granting you this non-exclusive permission for print and electronic rights (electronic version of your publication) to use data from:

- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [DD Month YYYY].

for inclusion in a thesis tentatively entitled "Study of survival and recurrence of carcinoma of the oral cavity and oropharynx in our environment" to be published in June 2019.

IARC does not require any payment, and the only credit we require is for you to appropriately cite the source as follows:

- Reproduced with permission from Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [DD Month YYYY].

I must impress upon you that any real or perceived association between this or other IARC material and a commercial sponsor would entail nullification of this permission, and IARC would reserve the right to legal action.

IARC has strict rules about the reproduction and use of IARC published materials by commercial entities, because the use of such materials in conjunction with the direct or indirect promotion of products or services may imply the endorsement of such products and services by WHO/IARC. Consequently, acknowledgement should be placed in such a way as it may not be mistaken as endorsing, fostering, promoting or being otherwise associated with any commercial, political or polemical logo, trademark or brand name. Please note that the insertion of the WHO/IARC logo is prohibited. In case the WHO/IARC logo appears as part of the image itself, it should be left as it is.

We also must point out that the material should be reproduced **as originally printed or submitted for our approval**, along with proper credit and identification. Permission must be obtained for each and any subsequent edition, translation or whatever use of said material you may wish to plan.

We would appreciate it, if you could send us a copy of your publication, or access right to the information concerned. Thank you for your interest in our publications.

Thank you for your interest in our publications.

Yours sincerely,



Dr Nicolas Gaudin  
Head, Communications Group



## 9.4 PERMISO PARA PUBLICACIÓN DE LOS GRÁFICOS DEL “NATIONAL CANCER INSTITUTE”




---

**Subject**

**PERMISSION TO USE GRAPHICS IN MY THESIS**

Response By Email (NCI Agent) (05/06/2019 02:08 PM)

Dear Alicia,

Thank you for your email to the National Cancer Institute (NCI) requesting permission to reuse graphics from NCI's Surveillance, Epidemiology and End Results Program's (SEER) website for your thesis. We appreciate your interest in NCI resources and and can grant permission to use the SEER webpage and graphics you shared in your email.

Thank you for writing.

National Cancer Institute Staff

Customer By CSS Email ([campodafonte@hotmail.com](mailto:campodafonte@hotmail.com)) (05/04/2019 03:00 PM)

Hello, my name is Alicia González Mourelle. I'm Maxillofacial Surgeon in Coruña, Spain. I have written my thesis, but I need your permission for publishing some of your graphics about head and neck cancer in the Introduction of my thesis.

The resume of it is:

"Oral squamous cell carcinoma is the fifth or sixth frequency neoplastic disease in the western world, depending on the series of published cases. Its development depends on genetic factors, the host's defense capacity and environmental factors, among which we highlight exposure to carcinogens. The objective of this thesis is to analyze the risk of recurrence and survival of patients treated in the health area of Coruña between 1995 and 2016. We will analyze the risk factors and classic modifiers focusing special attention on surgical margins, diagnostic and hospitalization times and age"

The link of the graphic I want to use is:

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>

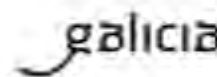


## 9.5 APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA



**XUNTA DE GALICIA**  
SAÚDE E POLÍTICA DE SAÍDADE  
Secretaría Xeral Titular

Secretaría Técnica  
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia  
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade  
Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tel: 881 546425; [etica@sergas.es](mailto:etica@sergas.es)



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA-FERROL

Natalia Cal Purriños, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 22/05/18 el estudio:

**Título:** Estudio de supervivencia y recidiva del carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo en nuestro medio

**Promotor:** Dr. López-Cedrún y Dr. Seoane

**Tipo de estudio:** Otros

**Versión:** v2 de 28 de Abril de 2018 y CI v1 de 28 de Abril de 2018

**Código del Promotor:** CEOMAR

**Código de Registro:** 2018/254

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio **por el/la investigador/a del centro:**

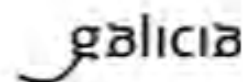
Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario A Coruña	Alicia González Mourelle

Le informamos que desde el 25 de Mayo de 2018 es de plena aplicación en España el Reglamento europeo de protección de datos y deben actualizar el apartado dedicado a la confidencialidad y manejo de datos en la hoja de información al participante. Pueden incluir en su documento un texto similar al que le indicamos a continuación:



**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Feminas

Secretaría Técnica  
Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia  
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade  
Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tel: 821 546425 - [celo@sergas.es](mailto:celo@sergas.es)



"Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos seudonimizados, es decir, la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se emplee más información adicional (codificación). En este estudio sólo el equipo investigador de su centro sanitario conocerá el código que permitirá saber su identidad. El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016). El centro en el que se obtenga su información es el responsable del tratamiento de sus datos. Los datos recogidos solo serán utilizados para los fines del estudio de investigación descrito en esta hoja y mantenidos durante el tiempo necesario para la consecución de los objetivos del estudio y de acuerdo con la legislación aplicable. Ud. puede dirigirse al investigador de su centro (datos de contacto) o al delegado de protección de datos del centro para ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, y portabilidad". En breve tendrá a su disposición un nuevo modelo de documento de consentimiento informado con estas novedades incorporadas en la página web de la Red Gallega de CEIs: <https://acis.sergas.gal/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtab&idLista=3&idContido=83&miTab=83&idTax=15534>



**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica  
Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia  
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade  
Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tel. 881 546425. [etic@xarxas.es](mailto:etic@xarxas.es)

galicia

#### Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol cumple los requisitos legales vigentes (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y el Decreto 63/2013 por el que se regulan los comités de ética de investigación en Galicia)

2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol es:

**Lucía Fuster Sanjurjo (Presidenta)**, Farmacéutica, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Área de Gestión Integrada Ferrol

**Angel Lopez-Silvarrey Varela (Vicepresidente)**, Médico especialista en Pediatría, Área de Gestión Integrada A Coruña

**Natalia Cal Purriños (Secretaría)**, Licenciada en Derecho, Fundación "Profesor Nóvoa Santos", A Coruña

**Sonia Pértega Díaz (Vicesecretaría)**, Matemática, Área de Gestión Integrada A Coruña

**Juana M<sup>a</sup> Cruz del Río**, Trabajadora social, Consellería de Sanidad

**Portal González Lorenzo**, Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Área de Gestión Integrada Ferrol

**Begoña Graña Suárez**, Médica especialista en Oncología Médica, Área de Gestión Integrada A Coruña

**Carmen Mella Pérez**, Médica especialista en Medicina Interna, Área de Gestión Integrada Ferrol

**Alejandro Pazos Sierra**, Médico, Universidad de A Coruña

**Gonzalo Peña Pérez**, Médico especialista en Cardiología, Hospital de San Rafael, A Coruña

**Carlos Rodríguez Moreno**, Médico especialista en Farmacología Clínica, Área de Gestión Integrada Santiago

**José M<sup>a</sup> Rumbo Prieto**, Diplomado en Enfermería, Área de Gestión Integrada Ferrol

**María Isabel Sastre Gervás**, Farmacéutica Atención Primaria, Área de Gestión Integrada A Coruña

Para que conste donde proceda y a petición del promotor / investigador, en A Coruña

La secretaria



Firmado digitalmente por: CAL PURRIÑOS NATALIA MARIA - 79321490X  
Fecha y hora: 01.06.2018 03:12:00





El carcinoma epidermoide oral es la quinta o sexta enfermedad neoplásica en frecuencia en el mundo occidental. El objetivo de esta tesis fue analizar el riesgo de recidiva y la supervivencia de los pacientes tratados en el área sanitaria de Coruña entre 1995 y 2016. La supervivencia global en nuestra muestra fue del 89,5% al año de seguimiento y del 57,5% a los 5 años. Fallecieron al año un 7,46% y a los 5 años un 27,55%. Recidivaron el 47,1%. Este hecho multiplicó el riesgo de fallecimiento por 2,19. Del total de 622 pacientes, 27 tenían menos de 41 años. No presentaron diferencias significativas con respecto a los pacientes mayores. De los intervalos temporales analizados sólo encontramos datos sigficativos para la supervivencia global y específica con respecto al tiempo de tratamiento con un hazar ratio de 0,96 y 0,99. La existencia de afectación tumoral del margen de resección multiplica por 2,59 el riesgo de fallecimiento en el estudio de supervivencia global y por 1,61 en el estudio de supervivencia específica.